

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA

SOLUÇÃO SALINA ISOTÔNICA NA TERAPIA HÍDRICA DE MANUTENÇÃO EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS CRITICAMENTE DOENTES: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO

CURITIBA
2019

MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA

SOLUÇÃO SALINA ISOTÔNICA NA TERAPIA HÍDRICA DE MANUTENÇÃO EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS CRITICAMENTE DOENTES: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, na área de Terapia Intensiva Pediátrica.

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Carreiro
Coorientadora: Dra. Adriana Koliski

CURITIBA

2019

P365 Pechebea, Mariana Digiovanni
Solução salina isotônica na terapia hídrica de manutenção em
pacientes pediátricos criticamente doentes : ensaio clínico randomizado
[recurso eletrônico] / Mariana Digiovanni Pechebea – Curitiba, 2019.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde
da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Carreiro
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Adriana Koliski

1. Hidratação. 2. Soluções isotônicas. 3. Equilíbrio ácido-base.
I. Carreiro, José Eduardo. II. Koliski, Adriana. III. Programa de Pós-
Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências
da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WD 220

FICHA CATALOGráfICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

*Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Saúde da Criança e do Adolescente*



Termo de Aprovação

Os Membros da Banca Examinadora designada pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**, do Setor de Ciências Saúde da Universidade Federal do Paraná, foram convocados para realizar arguição da Mestranda:

Mariana Digiovanni Pechkebea

em relação a sua **Dissertação de Mestrado** intitulada:

**“SOLUÇÃO SALINA ISOTÔNICA NA TERAPIA
HÍDRICA DE MANUTENÇÃO EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS CRITICAMENTE DOENTES:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”**

Realizado a avaliação do trabalho são de parecer favorável à ***Aprovação*** da acadêmica

Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente,

Concentração: ***Terapia Intensiva Pediátrica***,

Área Específica: ***Medicina***.

Curitiba, 30 de julho de 2019.

Professor Doutor José Eduardo Carneiro

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR; *Orientador*.

Professora Doutora Adriana Koliski

Professora Colaboradora do PPGSCA-UFPR; *Co-Orientadora*.

Professor Doutor Carlos Frederico Oldenburg Neto

Professor Adjunto da Disciplina de Pediatria e Puericultura I do Curso de Medicina da Universidade Positivo-CM-UP; *Primeiro Examinador*.

Professor Doutor Dinarte José Giraldi

Professor titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR; *Segundo Examinador*.

Professora Doutora Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR.
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR

Dedico esta dissertação à minha mãe Alayde, que sempre me ensinou, com seus exemplos no dia a dia, o prazer pelo estudo e pela vida acadêmica. Dedico também ao meu companheiro Rafael, pelo apoio nos meus caminhos e escolhas. Por fim, dedico aos meus três filhos amados, Beatriz, Pedro e Luiza, que me dão forças para seguir procurando sempre o melhor, independentemente das dificuldades e obstáculos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Eduardo Carreiro, pela orientação e apoio.

À Dra. Adriana Koliski, pela ajuda inestimável, disponibilidade e amizade.

À equipe da Unidade de Medicina Intensiva Pediátrica Prof. Dr. Izrail Cat, pela colaboração na realização deste trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, em especial à Dra Mônica Nunes Lima Cat.

Aos meus colegas do curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, em especial Wendell Paiva Vita, Camila Gemin Ribas e Valéria Cabral Neves, pela convivência revitalizadora e entusiasmo com a vida acadêmica.

Ao Peter, pela colaboração e amizade.

Às crianças e seus pais que participaram deste estudo.

Em especial, à minha avó Marley Digiovanni e minha tia Andréia Digiovanni Frumento, que sempre dedicaram a vida na área da educação com muito entusiasmo e amor, contagiando-me a buscar este caminho acadêmico.

E, por fim, agradeço ao meu querido e amado avô Dr. Eduardo Digiovanni, pelo privilégio da sua presença em minha vida. Um exemplo a ser seguido tanto na esfera pessoal quanto na profissional, como médico pediatra.

RESUMO

Introdução: a sobrecarga de fluido e acidose metabólica de anion gap normal pelo uso da solução salina isotônica são assuntos amplamente discutidos na literatura, e, assim, é um desafio constante determinar o volume ideal do fluido de manutenção. **Objetivos:** avaliar se a frequência de sobrecarga de fluido acumulado com a infusão de solução salina isotônica com a taxa de 60 mL/Kcal/dia como manutenção hídrica diária é menor quando comparada a taxa de 100 mL/Kcal/dia. Estimar a frequência de hipernatremia, hiperclorêmia e acidose metabólica de ânion gap normal (hiperclorêmica) com a utilização de solução salina isotônica como fluido de manutenção; e verificar se há associação entre acidose metabólica de ânion gap normal (hiperclorêmica) com tempo de internamento e mortalidade. **Material e métodos:** trata-se de ensaio clínico controlado, randomizado, não cego. O estudo foi realizado na Unidade de Medicina Intensiva Pediátrica Prof. Dr. Izrail Cat, do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, entre abril de 2017 e outubro de 2017. A intervenção consistiu em administrar uma oferta hídrica de manutenção de 60 mL/Kcal/dia de solução salina isotônica, considerando-se sobrecarga de fluido acumulado significativo aquela acima de 5%. A população de estudo foi constituída por 106 pacientes. Após randomização em bloco, permaneceram 50 pacientes no grupo controle (100 ml/kcal/dia) e 56 pacientes no grupo de estudo (60 ml/kcal/dia). **Resultados:** não foi demonstrada diferença estatística quanto à sobrecarga de fluido acumulado entre os grupos. No entanto, a necessidade de diminuição da oferta hídrica de manutenção foi mais frequente no grupo controle com 48 horas e 72 horas de internamento ($p < 0,001$). Houve aumento da frequência de hipernatremia entre a admissão e 48 horas de internamento ($p = 0,03$), chegando à frequência máxima em 48 horas de aproximadamente 16,0% de todos os pacientes ($n = 106$). Na admissão, 50% dos pacientes apresentavam hiperclorêmia e observou-se um aumento, da admissão para 12 horas, com nível de significância limítrofe ($p = 0,08$). A acidose metabólica foi mais frequente no grupo de estudo com 24 horas ($p = 0,05$). Durante toda a avaliação, predominou acidose metabólica com ânion gap normal, dentre os pacientes com acidose metabólica. O tempo de internamento foi significativamente maior na presença de acidose metabólica de ânion gap aumentado quando comparado com acidose metabólica de ânion gap normal. Não houve associação entre acidose metabólica de ânion gap normal e mortalidade. **Conclusão:** não foi demonstrada diferença estatísticamente significativa quanto à sobrecarga de fluido acumulado e acidose metabólica de anion gap normal entre os grupos. A presença de acidose metabólica de anion gap normal não teve associação com mortalidade e tempo de internação.

Palavras-chave: criança criticamente doente, balanço hídrico positivo, sobrecarga hídrica, acidose metabólica hiperclorêmica, hiperclorêmia, hipernatremia, terapia hídrica de manutenção.

ABSTRACT

Introduction: fluid overload and metabolic acidosis of normal anion gap by the use of isotonic saline solution are widely discussed in the literature, and it is, therefore, a constant challenge to determine the ideal volume of maintenance fluid. **Objectives:** to evaluate if the frequency of accumulated fluid overload with the infusion of isotonic saline with the rate of 60 mL /Kcal/day as daily water maintenance is lower when compared to the rate of 100 mL /Kcal/day. To estimate the frequency of hyponatremia, hyperchloremia and normal anion gap (hyperchloremic) metabolic acidosis with the use of the isotonic saline solution as maintenance fluid; and to verify if there is an association between metabolic acidosis of anion normal gap (hyperchloremic) with hospitalization time and mortality. **Methods:** this is a controlled, randomized, non-blinded clinical trial. The study was carried out at the Pediatric Intensive Care Unit Prof. Dr. Izrail Cat of the Clinical Hospital Complex of the Federal University of Paraná, between April 2017 and October 2017. The intervention consisted of administering a fluid therapy maintenance of 60 mL/Kcal/day of isotonic saline solution, considering significant accumulated fluid overload by over 5%. The study population was constituted by 106 patients. After block randomization, 50 patients in the control group (100 ml/kcal/day) and 56 patients in the study group (60 ml/kcal/day). **Results:** there was no statistically significant difference in accumulated fluid overload between groups. However, the need to reduce maintenance fluid supply was more frequent in the control group with 48 hours and 72 hours of hospitalization ($p < 0.001$). There was an increase in the frequency of hyponatremia between admission and 48 hours of hospitalization ($p = 0.03$), to the maximum frequency in 48 hours of approximately 16,0% (16,96) of all patients ($n = 106$). At admission, 50% of the patients (53) presented hyperchloremia. There was an increase in hyperchloremia, from admission to 12 hours, with a level of borderline significance ($p = 0.08$). Metabolic acidosis was more frequent in 24-hour study group ($p = 0.05$). Throughout the assessment, normal anion gap metabolic acidosis predominated, among patients with metabolic acidosis. The length of hospitalization was significantly longer in the presence of increased anion gap metabolic acidosis when compared to normal anion gap metabolic acidosis. There was no association between normal anion gap metabolic acidosis and mortality. **Conclusion:** no statistical difference was demonstrated regarding the accumulated fluid overload and normal anion gap metabolic acidosis between the groups. The presence of normal anion gap metabolic acidosis was not associated with mortality and length of hospitalization.

Keywords: critically ill child, positive fluid balance, fluid overload, hyperchloremic metabolic acidosis, hyperchloremia, hyponatremia, maintenance water therapy.

LISTA DE QUADROS, FIGURA E FLUXOGRAMA

QUADRO 1 – COMPOSIÇÃO DOS FLUIDOS DE MANUTENÇÃO ENDOVENOSO COMUMENTE UTILIZADOS.....	20
QUADRO 2 – CAUSAS DE ACIDOSE METABÓLICA DE ÂNION GAP NORMAL...	24
QUADRO 3 – NECESSIDADE HÍDRICA DIÁRIA EM PEDIATRIA.....	27
QUADRO 4 – VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS DE SANGUE.....	44
QUADRO 5 – VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS DE URINA.....	44
QUADRO 6 – AVALIAÇÃO DO ESTADO DE HIDRATAÇÃO.....	48
FIGURA 1 – O ÂNION GAP NO PLASMA.....	23
FLUXOGRAMA 1 – FLUXOGRAMA DA AMOSTRA.....	38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	49
TABELA 2 – DADOS DE GASOMETRIA E LACTATO ARTERIAL – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	63
TABELA 3 – MEDIANA, MÍNIMO E MÁXIMO DE SÓDIO SÉRICO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	66
TABELA 4 – MEDIANA, MÍNIMO E MÁXIMO DE CLORETO SÉRICO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	67
TABELA 5 – FREQUÊNCIA DE HIPONATREMIA, HIPERNATREMIA E HIPERCLOREMIA SÉRICOS – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	67
TABELA 6 – DADOS BIOQUÍMICOS – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	69
TABELA 7 – CONDUTAS GERAIS – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	73

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE SOBRECARGA DE FLUIDO ACUMULADO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	50
GRÁFICO 2 – FREQUÊNCIA DA PORCENTAGEM DE SOBRECARGA DE FLUIDO ACUMULADO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	51
GRAFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES E FREQUÊNCIA DO BALANÇO HÍDRICO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	52
GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE EDEMA – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	53
GRÁFICO 5 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE DIURESE – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	53
GRÁFICO 6 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA NECESSIDADE DE ALTERAÇÃO DA OFERTA DE HIDRATAÇÃO DE MANUTENÇÃO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	54
GRÁFICO 7 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÃO DA OFERTA HÍDRICA DE MANUTENÇÃO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	55
GRÁFICO 8 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA INDICAÇÃO DA NECESSIDADE DE ALTERAÇÃO DA OFERTA HÍDRICA DE MANUTENÇÃO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	55
GRÁFICO 9 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DA OFERTA DE HIDRATAÇÃO DE MANUTENÇÃO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	56
GRÁFICO 10 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE OFERTA HÍDRICA TOTAL, VIA ENDOVENOSA E VIA ENTERAL – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	57
GRÁFICO 11 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS DISTÚRBIOS ACIDO-BÁSICOS – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	58
GRÁFICO 12 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÃO DE pH ARTERIAL – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	59
GRÁFICO 13 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE ACIDOSE METABÓLICA – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	59
GRÁFICO 14 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DO TIPO DE ACIDOSE METABÓLICA CONFORME ÂNION GAP CORRIGIDO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	60

GRÁFICO 15 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE ACIDOSE METABÓLICA DE ÂNION GAP NORMAL DENTRE AS ACIDOSES METABÓLICAS E FREQUÊNCIA DE ACIDEMIA – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018....	61
GRÁFICO 16 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE OFERTA DE CLORETO INFUNDIDO VIA ENDOVENOSA – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	62
GRÁFICO 17 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE ÂNION GAP, ÂNION GAP CORRIGIDO P_{aCO_2} ESPERADA E DIFERENÇA DO DELTA AG CORRIGIDO E DELTA BICARBONATO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	64
GRÁFICO 18 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE SÓDIO SÉRICO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	65
GRÁFICO 19 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE CLORETO SÉRICO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	66
GRÁFICO 20 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE pH, SÓDIO E CLORETO URINÁRIOS – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	70
GRÁFICO 21 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DA RELAÇÃO P_{aO_2}/F_{iO_2} – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>ADH</i>	– <i>Antidiuretic hormone</i>
AG	– Ânion gap
AGc	– Ânion gap corrigido
<i>BE</i>	– <i>Base Excess</i>
Cai	– Cácio iônico
Cl	– Cloreto
Cr	– Creatinina
DEEC	– Depleção do espaço extracelular
$\Delta\text{AG}-\Delta\text{Bic}$	– Delta ânion gap menos delta bicarbonato
DU	– Densidade urinária
GC ¹⁰⁰	– Grupo controle
GE ⁶⁰	– Grupo de estudo
HCO_3^-	– Ânion bicarbonato
K	– Potássio
Kcal	– Quilocaloria
mEq	– Miliequivalente
Mg	– Magnésio
Na	– Sódio
PaCO_2	– Pressão parcial de dióxido de carbono arterial
PaO_2	– Pressão parcial de oxigênio arterial
pH	– Potencial hidrogeniônico
Pi	– Fósforo inorgânico
<i>PIM 2</i>	– <i>Paediatric Index of Mortality 2</i>
SC	– Superfície corporal
<i>SID</i>	– <i>Strong ion difference</i>
%SFA	– Porcentagem de sobrecarga de fluido acumulado
Ur	– Uréia
UTI	– Unidade de Terapia Intensiva
UTIP – CHC/UFPR	– Unidade de Medicina Intensiva Pediátrica Prof. Dr. Izrail Cat do Complexo Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 OBJETIVOS	17
1.1.1 <i>Objetivo principal</i>	17
1.1.2 <i>Objetivos secundários</i>	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 TIPOS DE FLUIDOS	18
2.2 ACIDOSE METABÓLICA DE ÂNION GAP NORMAL	21
2.3 GASTO ENERGÉTICO E RESTRIÇÃO HÍDRICA NA CRIANÇA CRITICAMENTE DOENTE	26
2.4 SOBRECARGA HÍDRICA	29
3 MATERIAL E MÉTODOS	35
3.1 TIPO DE ESTUDO	35
3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO	35
3.3 INTERVENÇÃO	35
3.4 MÉTODO DE MASCARAMENTO	35
3.5 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO	36
3.6 POPULAÇÃO FONTE	36
3.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
3.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
3.9 POPULAÇÃO DE ESTUDO	37
3.10 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM	37
3.11 MÉTODO DE SEGUIMENTO	38
3.12 DESFECHOS CLÍNICOS	39
3.13 FONTES DE VIÉS E VARIÁVEIS QUE AFETAM O DESFECHO	39
3.14 VARIÁVEIS DE ESTUDO	39
3.14.1 <i>Identificação</i>	40
3.14.2 <i>Escore de Gravidade</i>	40
3.14.3 <i>Grupos Diagnósticos</i>	40
3.14.4 <i>Hidratação de Manutenção</i>	41
3.14.5 <i>Peso Corporal</i>	41
3.14.6 <i>Presença de Edema</i>	42

3.14.7 Oferta Hídrica e Oferta de Eletrólitos	42
3.14.8 Ventilação Mecânica	43
3.14.9 Exames Laboratoriais.....	43
3.14.10 Definição do nível sérico de sódio.....	44
3.14.11 Gases Sanguíneos.....	45
3.14.12 Diagnóstico de sobrecarga de fluido acumulado.....	46
3.15 PROCEDIMENTOS DA PESQUISA	46
3.16 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS	46
3.17 ANÁLISE ESTATÍSTICA	47
3.18 ÉTICA EM PESQUISA.....	47
3.19 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA	47
3.20 FOMENTOS PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS	49
3.21 REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO	49
4 RESULTADOS.....	50
4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA	50
4.2 SOBRECARGA DE FLUIDO ACUMULADO	51
4.3 BALANÇO HÍDRICO POSITIVO	53
4.4 EDEMA CLÍNICO, DIURESE E NECESSIDADE DE ALTERAÇÃO DA TERAPIA HÍDRICA DE MANUTENÇÃO	53
4.5 OFERTA HÍDRICA TOTAL	57
4.6 DISTÚRBIOS ÁCIDO-BÁSICOS	59
4.6.2 Frequência de acidemia e alcalemia	59
4.6.3 Acidose metabólica	60
4.6.4 Acidose metabólica de ânion gap normal (hiperclorêmica)	61
4.6.5 Oferta de cloreto infundido endovenoso.....	62
4.7 GASES SANGUÍNEOS E LACTATO	63
4.8 FERRAMENTAS QUE AUXILIAM NO DISTÚRBO ÁCIDO-BÁSICO	65
4.9 EXAMES LABORATORIAIS	66
4.9.1 Sódio Sérico.....	66
4.9.2 Cloreto Sérico.....	67
4.9.2 Outros exames séricos laboratoriais	68
4.9.2 Exames laboratoriais urinários	70

4.10 CONDUTAS GERAIS	70
4.11 VENTILAÇÃO MECÂNICA E RELAÇÃO PAO_2/FIO_2	73
4.11.1 <i>Ventilação mecânica</i>	73
4.11.2 <i>Relação PaO_2/FiO_2</i>	73
5 DISCUSSÃO	74
5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA	75
5.2 SOBRECARGA DE FLUIDO ACUMULADO	75
5.3 HIPERNATREMIA E HIPERCLOREMIA SÉRICAS	78
5.3.1 <i>Hipernatremia sérica</i>	78
5.3.2 <i>Hipercloremia sérica</i>	79
5.4 ACIDOSE METABÓLICA DE ÂNION GAP NORMAL	79
5.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	83
5.6 CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO	83
6 CONCLUSÃO	85
REFERÊNCIAS	86
APÊNDICES	90
APÊNDICE 1 – PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS	90
APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	92
ANEXO	94
ANEXO 1 – APROVAÇÃO NO CEP	94

1 INTRODUÇÃO

A hidratação endovenosa é uma das intervenções terapêuticas mais comuns no ambiente de Terapia Intensiva Pediátrica e enfermarias pediátricas. É utilizada em crianças que, por algum motivo, não podem receber aporte hidroeletrólítico ou terapia nutricional pela via enteral. A terapia hídrica endovenosa é utilizada para manter ou restaurar o volume sanguíneo adequado para garantir o transporte de oxigênio de nutrientes para os tecidos (CORTES; BONOR; VINCENT, 2014; MORITZ; AYNUS, 2015; VINCENT, 2019).

Em 1957, Holliday e Segar estabeleceram o tipo e o volume de hidratação de manutenção recomendado para crianças. Desde então, por mais de 60 anos foi utilizada a solução salina hipotônica a 0,2% a 0,3% de sódio com oferta hídrica de manutenção de 100 ml/kcal/dia. Os autores calcularam o volume de hidratação de manutenção com o objetivo de equilibrar as necessidades hídricas com base em perda de água por evaporação e gasto calórico, e consideraram que, para cada 1 ml de água, há um consumo fixo de 1 kcal. Desta forma, chegaram à oferta hídrica de manutenção de 100 ml/kcal/dia (HOLLYDAY; SEGAR, 1957).

Na década de 1990, começaram a surgir relatos de casos e estudos observacionais que sugeriam o potencial nocivo da encefalopatia hiponatrêmica e a mortalidade associada com o uso de fluidos hipotônicos (CHOONG; MCNAB, 2015). Essa situação impulsionou diversos estudos no início dos anos 2000 comparando soluções isotônicas e hipotônicas.

Inúmeras pesquisas foram realizadas nas últimas duas décadas para definir a melhor solução a ser utilizada na fluidoterapia de manutenção em crianças criticamente enfermas. É consenso na literatura que, quando comparadas com fluidos de manutenção hipotônicos, as soluções isotônicas prescritas como terapia hídrica de manutenção reduzem significativamente o risco de hiponatremia iatrogênica. Assim, as soluções isotônicas são recomendadas como terapia hídrica empírica de manutenção (CHOONG; BOHN, 2007; ALMEIDA et al., 2015; CHOONG; MCNAB, 2015; MCNAB et al., 2015; NICE GUIDELINE, 2015; MORITZ; AYUS, 2015; MCNAB, 2016; FELD et al., 2018). É importante destacar que a hiponatremia pode causar sequelas neurológicas graves e permanentes, e, inclusive, pode levar a óbito (MORITZ; AYUS, 2015; NICE GUIDELINE 2015; FELD et al., 2018).

O volume ideal de terapia hídrica de manutenção permanece incerto. O cálculo de Holliday e Segar para oferta hídrica de manutenção foi estimado a partir de crianças saudáveis, por meio de cálculos teóricos e antes que a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) fosse reconhecida como entidade clínica (MORITZ; AYRUS, 2015).

Em crianças criticamente enfermas, os gastos de energia e a perda insensível diferem daqueles observados em crianças saudáveis. Os rins também têm um funcionamento diferente conforme a doença, excretando menos líquido em certas situações clínicas. Alguns estudos por métodos calorimétricos têm demonstrado que o estado hipercatabólico em crianças criticamente enfermas é baixo quando comparado a adultos (BRIASSOULIS; VENKATARAMAN; THOMPSON, 2000; CHOONG; BOHN, 2007; FELD et al., 2018).

Por diversos motivos, o gasto real de energia é muito menor que o suposto por Holliday e Segar, tais como imobilidade física, sedação, uso de relaxantes musculares e ventilação mecânica. A produção de água pelo metabolismo em crianças criticamente enfermas aumenta, enquanto que as medidas calorimétricas podem ser tão baixas quanto a metade do que foi proposto inicialmente (CHOONG; BOHN, 2007; FELD et al., 2018). Além disso, sabe-se que diversos estímulos para a secreção de ADH estão presentes em crianças que necessitam de internamento hospitalar. A secreção inapropriada de ADH diminui a excreção de líquidos e favorece a ocorrência de hiponatremia, que pode ser agravada ainda mais quando em uso de solução hipotônica (CHOONG; BOHN, 2007; MORITZ; AYRUS, 2015).

É necessário salientar, também, que há preocupação quando fluidos isotônicos são administrados como terapia hídrica de manutenção. Até o momento, os estudos são conflitantes quanto ao potencial efeito da acidose metabólica hiperclorêmica (CORTES; BONOR; VINCENT, 2014; BEREND; VRIES; GANS, 2014). Alguns autores apontam que este tipo de acidose é volume dependente quando utilizada solução salina isotônica (SOUSSI et al., 2016; CORREA; CAVALCANTI; ASSUNÇÃO, 2016).

A terapia hídrica representa, assim, uma intervenção importante no tratamento dos pacientes criticamente doentes. Cerca de um terço dos pacientes de UTI recebem fluido para a ressucitação em algum momento da internação e um número muito maior recebe fluidos de manutenção. É um desafio constante

conseguir determinar o tipo e a quantidade de líquido que cada paciente necessita nos diferentes momentos de sua internação na UTI (VINCENT, 2019).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo principal

Avaliar se a frequência de sobrecarga de fluido acumulado com a infusão de solução salina isotônica com taxa de 60 mL/Kcal/dia, como manutenção hídrica diária de pacientes pediátricos criticamente enfermos, é menor quando comparada à taxa de 100 mL/Kcal/dia.

1.1.2 Objetivos secundários

a) Estimar a frequência de hipernatremia e hiperclorêmia com a utilização de solução salina isotônica como fluido de manutenção;

b) Estimar a frequência de acidose metabólica de ânion gap normal (hiperclorêmica) com a utilização da solução salina isotônica como fluido de manutenção;

c) Verificar se há associação entre acidose metabólica de ânion gap normal (hiperclorêmica) com tempo de internamento e mortalidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O uso da terapia de hidratação endovenosa nas Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas é uma medida muito comum e utilizada em diversas situações clínicas como fluido de manutenção, para repor as perdas sensíveis e insensíveis, ou para expandir o espaço extracelular.

A terapia hídrica pode ser dividida em quatro fases (FELD et., 2018; VINCENT, 2019):

- Fase de ressuscitação: quando os fluidos endovenosos são necessários para restaurar a perfusão tecidual adequada, prevenindo ou minimizando danos nos órgãos alvos;
- Fase de titulação: ponto em que os fluidos endovenosos são passados da fase de ressuscitação para manutenção;
- Fase de manutenção: etapa em que os fluidos endovenosos são prescritos para atingir equilíbrio hídrico entre as necessidades e perdas;
- Fase de convalescença: período em que a administração de fluidos é interrompida e o paciente retorna à regulação de líquidos de forma intrínseca.

O volume de fluido durante as quatro fases de hidratação endovenosa deve ser ajustado individualmente, baseando-se nas necessidades fisiológicas de cada paciente. Não há consenso desta oferta hídrica específica em cada fase (FELD et al., 2018; VINCENT, 2019).

2.1 TIPOS DE FLUIDOS

Os fluidos endovenosos podem ser classificados em hipotônicos, isotônicos e hipertônicos (Quadro 1). A capacidade do líquido de atravessar a membrana celular por uma força osmótica é definida pela sua tonicidade. O sódio é o principal soluto responsável para definir essa tonicidade e a força osmótica do meio extracelular. Portanto, é o sódio que determina o volume do extracelular regulando o movimento de água através das membranas. Um fluido com uma osmologia semelhante à do plasma é considerado isotônico, visto que a força osmótica através da membrana celular não se altera. Uma solução hipotônica tem baixa osmolalidade

quando comparado ao plasma, ao passo que uma solução hipertônica tem osmolalidade mais alta (MCNAB, 2016). Através desse processo é que se explica o desenvolvimento de edema intracelular, que ocorre quando a hiponatremia plasmática está presente (CHOONG; BOHN, 2007).

Os fluidos de hidratação endovenosos de manutenção que são administrados em pediatria frequentemente contêm glicose. A glicose aumenta a osmolalidade do fluido quando *in vitro*, e, em contrapartida, é rapidamente absorvida pelas células, reduzindo a tonicidade do fluido. No frasco, a glicose deixa o líquido hiperosmolar antes da administração, mas, quando o líquido é administrado, não há contribuição significativa para a força osmótica através das membranas (MORITZ; AYUS, 2015; MCNAB, 2016).

Apesar de inúmeros estudos nesta última década demonstrarem que o fluido isotônico é a terapia hídrica de manutenção empírica mais adequada em crianças hospitalizadas, existe ainda, na prática, muita divergência nas prescrições, sendo em muitos locais utilizados fluidos hipotônicos. Em 2018, foi publicado uma diretriz da Associação Americana de Pediatria, para terapia hídrica de manutenção, que recomenda o uso de solução isotônica em terapia hídrica de manutenção empírica. A solução isotônica diminui o risco de desenvolver hiponatremia quando comparada à solução hipotônica (CHOONG; BOHN, 2007; ALMEIDA et al., 2015; CHOONG; MCNAB, 2015; MCNAB et al., 2015; NICE GUIDELINE, 2015; MORITZ; AYRUS, 2015; MCNAB, 2016; FELD et al., 2018).

As soluções isotônicas podem ser divididas em não balanceadas e balanceadas. As não balanceadas são soluções que contêm nível de cloreto supra fisiológicos como a solução salina isotônica. Já as soluções cristaloides fisiologicamente balanceadas contêm níveis de cloreto fisiológicos e parece reduzir a incidência de acidose hiperclorêmica. No entanto, nenhuma dessas soluções é completamente fisiológica e todas podem ter efeitos indesejáveis (ROQUILLY et al., 2013; CORTES; BONOR; VINCENT, 2014; HAREN; ZACHAROWSKI, 2014; VINCENT, 2019). A administração de grandes volumes de fluidos balanceados pode, ainda, induzir à alcalose metabólica, cujo impacto clínico é desconhecido (SOUSSI et al., 2016; VINCENT, 2019).

QUADRO 1 – COMPOSIÇÃO DOS FLUIDOS DE MANUTENÇÃO ENDOVENOSOS COMUMENTE UTILIZADOS

FLUIDO	PH	SÓDIO (MEQ/L)	CLORETO (MEQ/L)	POTÁSSIO (MEQ/L)	CÁLCIO (MG/DL)	MAGNÉSIO (MEQ/L)	BASE (MEQ/L)	OSMOLARIDADE (MOSM/L)
Plasma humano	7,35-7,45	135-145	95-105	3,5-5,3	4,4-5,2	1,6-2,4	23-30	308 ^a
Bicarbonato								
Solução hipotônica								
NaCl 0,2%	3,5-6,5	34	34	0	0	0	0	78
NaCl 0,45%	3,5-6,5	77	77	0	0	0	0	154
Solução isotônica								
NaCl 0,9%	4,5-7	154	154	0	0	0	0	308
Ringer lactato	6-7,5	130	109	4	3	0	28 lactato	273
Balanceada*	7,4	140	98	5	0	3	27 acetato	294

FONTE: Adaptado de Moritz; Ayrus (2015); Correa; Cavalcanti; Assunção (2016); Feld et al. (2018).

NOTA: ^a a osmolalidade do plasma é 275 a 295 mOsm/Kg. NaCl = Cloreto de sódio. * Solução cristalóide fisiologicamente balanceada

A solução salina isotônica é a solução cristaloide mais utilizada para ressuscitação, reposição e manutenção hídrica. A origem desta solução é desconhecida. Acreditava-se que poderia ter surgido durante a pandemia de cólera na Europa em 1831, mas soluções utilizadas por pioneiros na época mostram pouca similaridade com a solução fisiológica a 0,9%. Esta solução, apesar de ser chamada de fisiológica, contém níveis suprafisiológicos de sódio e, principalmente, de cloreto que podem estar relacionados a desfechos desfavoráveis. A tentativa de encontrar uma solução cristaloide verdadeiramente fisiológica já se arrasta por mais de 175 anos (AWAD; ALLISON; LOBO, 2008).

Cada solução cristaloide isotônica tem um perfil diferente de impacto no estado ácido-básico, nos níveis de eletrólitos, na coagulação, na inflamação, na função renal e hepática. No entanto, não há descrições se essas diferenças levam a efeitos deletérios ou afetam o prognóstico. Não existe solução ideal para todos os tipos de pacientes. A escolha da melhor solução isotônica está em conhecer a resposta esperada de cada solução e dos fatores de risco para os pacientes (CORTES; BONOR; VINCENT, 2014; SOUSSI et al., 2016; VINCENT, 2019).

2.2 ACIDOSE METABÓLICA DE ÂNION GAP NORMAL

A acidose metabólica é um distúrbio ácido-básico relevante e está associada a alta morbimortalidade. Caracteriza-se por baixos níveis de bicarbonato sérico (absoluto ou relativo) e pode estar associada à acidemia ou levar à acidemia, se não for compensada. A acidemia ocorre quando o potencial hidrogeniônico (pH) está abaixo de 7,35 (ANDRADE et al., 2015; HAMILTON et al., 2017; MATSUMOTO, 2018).

O processo de redução de bicarbonato na acidose metabólica pode ocorrer por três mecanismos (HAMILTON et al., 2017):

- Formação excessiva de cargas ácidas;
- Redução da excreção de cargas ácidas;
- Perda excessiva de íon de bicarbonato (HCO_3^-).

Para diferenciar as causas de acidose metabólica, é recomendado calcular o ânion gap (AG), que consiste na diferença entre os íons séricos não mensuráveis (ânions não mensuráveis menos cátions não mensuráveis) (ANDRADE et al., 2015; QUINN, 2018; MATSUMOTO, 2018). O conceito de AG deriva do princípio físico-

químico de eletroneutralidade, que estabelece que a soma das cargas positivas dos cátions equivale à soma das cargas negativas dos ânions (ANDRADE et al., 2015; HAMILTON et al., 2017).

O sódio (Na) é o principal cátion mensurável no organismo e consiste em 90% das cargas positivas. Sendo assim, os cátions não mensuráveis totalizam 10% dos íons séricos, dentre eles estão os íons de potássio, cálcio, magnésio e as imunoglobulinas. Os íons de cloreto (Cl) e HCO_3^- são os ânions mensuráveis e constituem 85% das cargas negativas. A diferença de 5% entre os cátions não mensuráveis e ânions não mensuráveis correspondem ao valor do AG sérico normal, que é de 8-16 mEq/L (ANDRADE et al., 2015; QUINN, 2018).

O cálculo do AG é realizado através da seguinte fórmula:

$$\text{AG} = (\text{Na}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-) = 12 \pm 4 \text{ mEq/L}$$

Sabendo-se que a albumina é aproximadamente 75% dos íons não mensuráveis, uma criança criticamente doente com hipoalbuminemia acentuada pode mascarar uma acidose metabólica de AG elevado. Diversos pacientes gravemente doentes apresentam hipoalbuminemia sérica. Para cada diminuição de 1 g/dL de albumina sérica espera-se redução de 2,5 mEq/L de AG. Assim, na presença de hipoalbuminemia é recomendado o cálculo do ânion gap corrigido (AGc) pela fórmula de Figge (BEREND et al., 2014; ANDRADE et al., 2015; SEIFTER; CHANG, 2017; Yeung, 2018):

$$\text{AGc} = \text{AG} + [0,25 \times (44 - \text{albumina em g/L})]$$

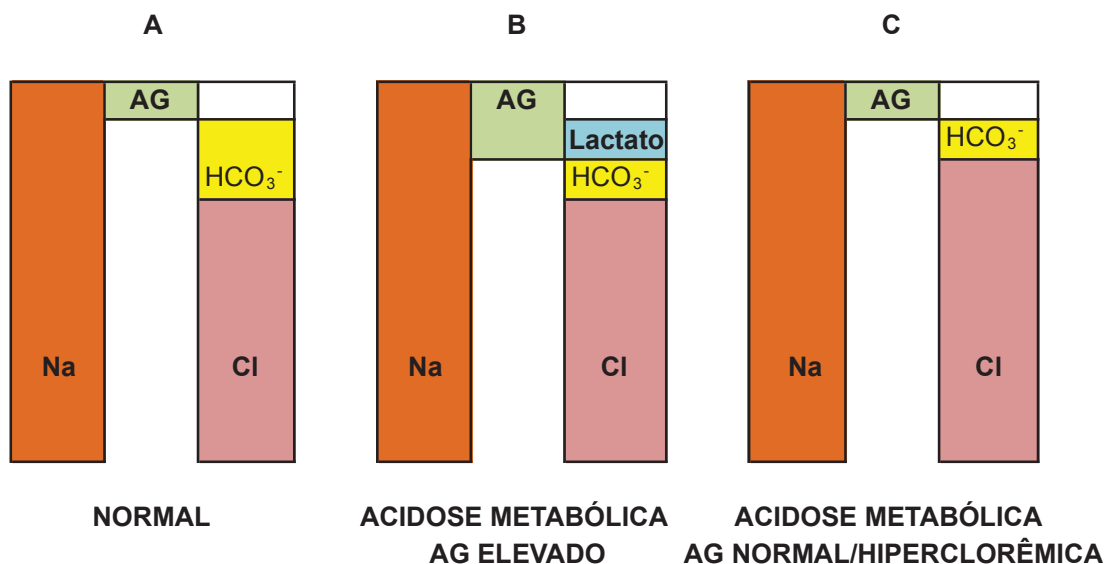
Valores de AG maiores que 20 mEq/L são altamente sugestivos de presença de acidose metabólica identificável independentemente do pH e da concentração de bicarbonato no plasma (ANDRADE et al., 2015; HAMILTON et al., 2017; MATSUMOTO, 2018).

O AG permite diferenciar a acidose metabólica em dois grupos (Figura 1) (QUINN, 2018; MATSUMOTO, 2018):

- Acidose metabólica de AG normal: associada à perda de bicarbonato pelo rim ou pelo trato gastrointestinal ou pela falha do rim de excretar cargas ácidas.

- Acidose metabólica de AG aumentado: associada à adição de ácidos gerados endógenos ou exógenos.

FIGURA 1 – O ÂNION GAP NO PLASMA



FONTE: Adaptado de Andrade et al. (2015); Hamilton et al. (2017).

NOTA: AG = ânion gap. Na = sódio. Cl = cloreto. HCO₃⁻ = bicarbonato.

A) O AG é a diferença entre a concentração de Na e a soma das concentrações de Cl e HCO₃⁻. B) A adição de ácido, como ácido láctico, leva a redução de concentração de HCO₃⁻, que é substituído por um ânion (como lactato), e o AG aumenta. C) Em situações de perda de HCO₃⁻, a concentração de HCO₃⁻ diminui, mas, como nenhum ácido é adicionado, o AG permanece normal.

No caso B (Figura 1), acidose metabólica de AG elevado, tem-se adição ou retenção de cargas ácidas no plasma. Exemplo: acidose láctica, intoxicação exógena, lesão renal aguda, doença renal crônica, cetoacidose metabólica, dentre outros.

No caso C (Figura 1), acidose metabólica de AG normal (hiperclorêmica), tem-se perda primária de bicarbonato, como em diarreia ou na acidose tubular renal, sem adição de cargas ácidas. Nesta situação, em alguns casos, o organismo aumenta a reabsorção de Cl⁻ pelo túbulo renal para compensar a eletroneutralidade.

As causas de acidose metabólica de AG normal podem ser divididas em renais e não renais e estão descritas no Quadro 2.

QUADRO 2 – CAUSAS DE ACIDOSE METABÓLICA DE ÂNION GAP NORMAL

RENAL	NÃO RENAL
<ul style="list-style-type: none"> - Defeito na secreção de cargas ácidas: acidose tubular renal distal (tipo 1). - Defeito na reabsorção de HCO_3^-: acidose tubular renal proximal. - Deficiência ou resistência à aldosterona (tipo 2): acidose tubular renal hipercalêmica (tipo 4). - Perda urinária de ânion orgânico: cetoacidose com paciente hidratado pós-hipocapnia, intoxicação por tolueno. 	<ul style="list-style-type: none"> - Perda de bicarbonato pelo trato gastrointestinal: diarreia, fístula pancreática, íleo paralítico, drenagem biliar e derivações ureterointestinais. - Administração de fluidos ricos em cloro: cloreto de sódio, cloreto de amônia, dentre outros.

FONTE: Adaptado de Seifter; Chang (2017); Hamilton et al. (2017); Yeung (2018).

A acidose metabólica de AG aumentado pode coexistir com alcalose metabólica ou acidose metabólica de AG normal. O uso da relação entre delta AG menos delta bicarbonato ($\Delta\text{AG}-\Delta\text{Bic}$) auxilia no diagnóstico de distúrbios ácido-básicos mistos, e considera-se AG esperado de 12 mEq/L e bicarbonato esperado de 24 mEq/L (BEREND et al., 2014):

$$\Delta\text{AG}-\Delta\text{Bic} = (\text{AGc} - 12) - (\text{HCO}_3^- - 24) = 0 \pm 5\text{mEq/L}$$

Se $\Delta\text{AG}-\Delta\text{Bic}$ for maior ou igual a 6 mEq/L, sugere-se acidose metabólica de ânion gap normal, e se menor ou igual a -6 mEq/L, alcalose metabólica pode estar presente (CARMODY; NORWOOD, 2012; CARMODY; NORWOOD, 2013).

Outra forma de avaliar distúrbios mistos é calcular o excesso de AG (AG total subtraído do AG normal, 12mEq/L) e somar à concentração de bicarbonato sérico:

$$\Delta\text{AG} + \text{Bic} = (\text{AGc} - 12) + (\text{HCO}_3^-) = 23 - 30\text{mEq/L}$$

Se o resultado for superior a 30 mEq/L, pode estar presente alcalose metabólica. Se abaixo de 23 mEq/L, apresenta, concomitantemente, acidose metabólica de AG normal (ANDRADE et al., 2015; MATSUMOTO, 2018).

É clara a associação do desenvolvimento de acidose metabólica hiperclorêmica quando grandes volumes de solução salina isotônica são infundidos rapidamente (ROQUILLY et al., 2013; BEREND et al., 2014; CORTES et al., 2014; HAREN; ZACHAROWSKI, 2014; CHONG; MCNAB, 2015; SOUSSI et al., 2016).

A teoria de Stewart, que é um método não tradicional para análises de distúrbios ácido-básicos, tem abordagem físico-química quantitativa e explica a acidose hiperclorêmica após infusão de solução salina isotônica. A infusão dessa solução em quantidades equimolares altas e proporcionais de Na^+ e Cl^- (156:156), resulta em redução do *Strong Ion Difference* (SID), que é a diferença de cátions e ânions fortes no plasma, e, conseqüentemente, decorre a redução do HCO_3^- , uma vez que a proporção é menor quando comparada à proporção normal destes íons no plasma (140:100). Sendo assim, observa-se infusão de cloro proporcionalmente mais elevada que o plasma ao infundir solução salina isotônica reduzindo a SID e a concentração de HCO_3^- , e a excreção urinária insuficiente de cloro extra promove acidose metabólica hiperclorêmica (ANDRADE et al., 2015).

Diversas são as causas de acidose metabólica de AG normal. Quando chamada de acidose metabólica hiperclorêmica, denota-se que é causada pela hiperclorêmia, quando na verdade, muitas vezes, o mecanismo de eletroneutralidade é o responsável pelo fenômeno, como visto na Figura 1.

Por essa razão, alguns autores não consideram adequado chamar todas as acidoses metabólicas de AG normal de acidose metabólica hiperclorêmica. Segundo Stewart, é a diferença relativa entre cátions e ânions que cria a mudança no pH, ou seja, a mesma acidose pode existir com um cloreto normal, quando o nível de sódio é reduzido (MCNAB, 2016).

Não existe um método melhor para análise de distúrbios ácido-básicos. Acredita-se que uma abordagem intercambiável do método de Stewart com métodos tradicionais pode trazer benefícios para compreender melhor os distúrbios ácido-básicos (ANDRADE et al., 2015; QUINN, 2018).

Masevicius e Dubin (2015), em seu estudo, comparando o método tradicional com método de Stewart para análise de distúrbios ácido-básico, concluíram que a abordagem de Stewart não oferece um método significativamente melhor de compreender, diagnosticar e tratar distúrbios ácido-básicos em indivíduos gravemente doentes. Afirmam que, apesar de a abordagem de Stewart ter permitido uma nova visão da fisiologia ácido-básica, ela requer mais determinações e cálculos e é mais demorada e cara. Com base nestas evidências convincentes, concluíram que é necessário apenas continuar com o uso adequado das ferramentas antigas.

Não se sabe exatamente as repercussões clínicas da acidose metabólica de AG normal. Os resultados de estudos parecem indicar repercussões pró-

inflamatórias na coagulação, alterações na função renal e, em última instância, aumento da mortalidade. Dados recentes sugerem que a carga de cloreto infundida por solução isotônica a 0,9% pode induzir à insuficiência renal e aumentar o uso de terapia de substituição renal, mas os dados também são conflitantes. A maioria dos estudos comparam solução salina isotônica com soluções balanceadas (CHONG; MCNAB, 2015; MCNAB, 2016).

Permanece desconhecido se o potencial efeito tóxico da alta taxa de cloreto resultaria em impacto clinicamente relevante entre pacientes com maior risco de lesão renal aguda, incluindo mortalidade. Ainda não está claro se os efeitos colaterais das soluções de alto teor de cloreto são devidos à própria hiperclorêmia e/ou da acidose hiperclorêmica (CORREA et al., 2016; SOUSSI et al., 2016; FELD et al., 2018).

Almeida et al. (2015) realizaram um estudo randomizado, controlado e prospectivo que comparou, em pacientes internados em UTIP, os efeitos sobre a homeostase de sódio e o equilíbrio ácido-básico de dois fluidos de manutenção intravenosos (um grupo com sódio e cloro a 77 mEq/L e outro grupo com sódio e cloro a 156 mEq/L). Nenhum dos fluidos induziu à acidose metabólica hiperclorêmica.

Há poucos estudos em pediatria demonstrando associação do uso da solução salina isotônica em terapia hídrica de manutenção com acidose hiperclorêmica e suas possíveis repercussões clínicas.

2.3 GASTO ENERGÉTICO E RESTRIÇÃO HÍDRICA NA CRIANÇA CRITICAMENTE DOENTE

Há mais de 60 anos, foi definido por Holliday e Segar a necessidade hídrica diária de manutenção por meio de cálculos teóricos em crianças saudáveis. Esses cálculos foram baseados em estimativas de evaporação de água e gasto calórico. Foi considerado para cada 1 mL de água um consumo fixo de 1 Kcal. As perdas insensíveis de água para uma criança de 10 Kg são de 50 mL/Kg/dia. Subtraindo da perda insensível a produção de água endógena do metabolismo oxidativo de 16 mL/Kg/dia, obtem-se perda insensível de 34 mL/Kg/dia. A diurese obrigatória, baseada na quantidade necessária para excretar o soluto do leite de vaca, é de 66 mL/Kg/dia. Esses cálculos resultam na estimativa de necessidade hídrica de

manutenção de 100 mL/100Kcal/dia (Quadro 3) (HOLLIDAY; SEGAR, 1957).

QUADRO 3 – NECESSIDADE HÍDRICA DIÁRIA EM PEDIATRIA

PESO	NECESSIDADE DIÁRIA
< 10kg	100ml/kg
10 a 20kg	1000 mL + (50 mL/kg para cada kg de peso acima de 10 kg)
> 20kg	1500 mL + (20 mL/kg para cada kg de peso acima de 20 kg)

FONTE: Holliday; Segar, 1957.

Existem diversas críticas quanto ao cálculo da oferta hídrica diária de manutenção recomendado por Holliday e Segar. Briassoulis *et al.* (2000) demonstraram que o gasto real de energia em crianças criticamente doentes é muito menor que o suposto na década de 1950, e que o gasto energético previsto pelo peso ou fórmulas específicas superestimam o gasto energético real.

A perda insensível de água na fase aguda da doença não é constante. Várias situações modificam o gasto enérgico, como fatores ambientais, umidade, temperatura, circulação de ar, fluxo sanguíneo cutâneo, quantidade de massa muscular, fatores como doença de base, imobilidade física, sedação, uso de relaxante muscular, metabolismo e ventilação mecânica. Além disso, há inclusive mudança na produção de água endógena (SAMADDAR et al., 2018).

Crianças em ventilação mecânica tem menor gasto energético e menor perda insensível, graças a evaporação por meio do sistema respiratório (SAMADDAR et al., 2018). A umidificação da ventilação mecânica com aquecimento dos gases respiratórios pode reduzir as perdas insensíveis em até um terço. Em crianças criticamente doentes, avaliadas pelo método calorimétrico, pode haver indicação de um gasto de energia tão baixo quanto 50 a 60 kcal/kg/dia (CHOONG; BOHN, 2007).

Diversos estímulos osmóticos e não osmóticos podem estimular a secreção inapropriada do *ADH*. Como o próprio nome diz, este hormônio diminui a excreção renal de água mesmo com baixa osmolalidade plasmática, favorecendo a retenção de líquido e a hiponatremia. A secreção inapropriada de *ADH* é a causa mais comum de hiponatremia euvolêmica. Esse fenômeno é agravado em crianças que recebem solução hipotônica como terapia hídrica de manutenção (CHOONG; BOHN, 2007; MORITZ; AYRUS, 2015).

Os estímulos osmóticos incluem: depleção de volume extracelular, hipotensão, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, síndrome nefrótica e

insuficiência adrenal. Os estímulos não osmóticos são: dor e estresse, náusea e vômito, hipóxia e hipercarbia, hipoglicemia, *status* perioperatório, inflamação, doença pulmonar, doença do sistema nervoso central e algumas medicações (narcóticos, agentes quimioterápicos como ciclofosfamida e vincristina, inibidores seletivos de recaptação de serotonina, antiepiléptico oxcarbazepina e a 3,4-metilenodioximetanfetamina) (MORITZ; AYRUS, 2015).

Os rins em determinadas situações clínicas e, se associada à secreção inapropriada de *ADH*, não conseguem excretar a água livre produzida, aumentando ainda mais a chance de ocorrer hiponatremia. Mesmo quando utilizada solução salina isotônica como expansor ou como manutenção, pode se observar urina hipertônica, denominado de fenômeno de dessalinização, resultando também, desta forma, em hiponatremia (CHOONG; BOHN, 2007).

Choong e Bohn recomendaram ainda, em seu artigo de 2007, sobre terapia hídrica de manutenção em crianças criticamente doentes, restrição hídrica de 40% a 50% do volume recomendado por Holliday e Segar.

Haren, em 2014, afirmou que enquanto a ressuscitação volêmica durante o choque salva vidas, por levar à estabilização circulatória, a sobrecarga de líquidos está associada ao desenvolvimento de edema e piores desfechos. Conclui que uma ressuscitação precoce adequada no choque, seguida por uma estratégia restritiva, pode resultar em melhores desfechos.

A diretriz do *National Institute for Health and Care Excellence*, publicada em 2015, recomenda que, se houver risco de secreção inapropriada de *ADH*, deve-se iniciar a terapia hídrica com restrição de 50% a 80% da recomendação tradicional.

Moritz, em 2015, asseverou que nenhuma taxa única de administração ou composição de fluidos é apropriada para todas as circunstâncias. Enfatizou que os fluidos endovenosos devem ser vistos como medicamentos e requerem ajuste cuidadoso da dose, específico para o estado de doença de cada paciente.

Wald, em 2016, afirmou que o manejo meticuloso da hidratação é vital em crianças criticamente doentes submetidas a cirurgia cardíaca. A fluidoterapia é importante para manter o volume sanguíneo e a pressão de perfusão adequada para manter o débito cardíaco, a perfusão tecidual e a oferta de oxigênio. No entanto, a sobrecarga hídrica e a lesão renal aguda são comuns nesses pacientes e estão associadas ao aumento da morbimortalidade. Sendo assim, tais pacientes podem necessitar de restrição hídrica na terapia de manutenção.

Em 2016, McNab, orientou considerar, em crianças criticamente doentes que não estão desidratadas, o início de fluido intravenoso entre a metade a um terço do volume de manutenção padrão, visto que habitualmente recebem volumes substanciais de fluidos com a administração de medicamentos, além da ingestão oral que também deve ser considerada, ajustando assim o volume de fluido de manutenção.

A diretriz da Academia Americana de Pediatria, publicada em 2018, sugere que, em algumas situações, principalmente com risco de secreção inapropriada de *ADH*, há necessidade de restrição hídrica. A diretriz ainda complementa que o volume específico na terapia hídrica de manutenção não é estabelecido e que deve ser ajustado com base nas necessidades fisiológicas únicas de cada paciente.

2.4 SOBRECARGA HÍDRICA

É inquestionável que a ressuscitação hídrica no choque séptico ou hipovolêmico tem impacto na redução da morbimortalidade. Por outro lado, novas evidências têm demonstrado que a sobrecarga de fluido acumulado tem efeitos negativos e pode levar a desfechos desfavoráveis, como maior tempo de ventilação mecânica, tempo de internamento prolongado, necessidade mais frequente de uso de terapia de substituição renal e maior risco de mortalidade (ARIKAN et al., 2012; KETHARANATHAN et al, 2014; MALBRAIN et al., 2014; IDA et al., 2016; LI et al., 2016; GRANADO; MEHTA, 2016; ALOBAIDI et al., 2017; LOPES; PIVA, 2017; RAINA et al., 2018; SAMADDAR et al., 2018; VINCENT, 2019).

Alguns autores, como Haran (2014), sugerem que, após o manejo com expansão volumétrica endovenosa, pode ser recomendado restringir a terapia hídrica de manutenção (MALBRAIN et al., 2014; GRANADO; MEHTA, 2016; VINCENT, 2019).

Diversos estudos utilizam a porcentagem de sobrecarga fluido acumulada (SFA%) para estimar o quantidade de líquido perdido em relação ao peso corporal, conforme a fórmula de Goldstein et al. (2001):

$$\text{SFA\%} = (\text{Fluido de entrada} - \text{Fluido de saída}) / \text{peso de admissão} \times 100$$

Valores de porcentagem de sobrecarga de fluido acumulado iguais ou acima de 10% estão associados a maior morbimortalidade, e, nesse caso, tem sido indicada terapia de substituição renal (MALBRAIN et al., 2014; LOPES; PIVA, 2017; RAINA et al., 2018). Alguns autores, como Chen et al. (2016) e Li et al. (2016), consideram que níveis de corte tão baixos quanto 5% de %SFA já ocasionam aumento na morbimortalidade.

Nem sempre um paciente criticamente doente com edema representa um estado hipervolêmico. Sabe-se que mesmo nestas situações o volume intravascular pode estar baixo, caracterizando, desta forma, um estado hipovolêmico. O edema encontrado no exame físico pode ter dois mecanismos fisiopatológicos.

Em uma primeira situação, pode haver hipervolemia, ou seja, volume intravascular excessivo, em que a pressão circulatória sistêmica é alta, provocando extravasamento de líquido no interstício, ocasionando edema intersticial. Dentre as causas de hipervolemia, está a infusão de grandes volumes em pacientes que apresentem insuficiência renal, hepática ou cardíaca congestiva.

A hipervolemia não é uma situação que normalmente o organismo está preparado para resolver, já que a maioria das condições clínicas estão associadas à hipovolemia (VINCENT; PINSKY, 2018). Frequentemente, esta situação clínica necessita de intervenção, restrição hídrica de manutenção, uso de diuréticos ou terapia de substituição renal.

Outra situação muito frequente é o paciente manifestar edema no exame clínico e, no entanto, apresentar-se hipovolêmico. Em um paciente hígido, o endotélio vascular permite a passagem de água, eletrólitos e glicose. A passagem transcapilar depende do balanço adequado da pressão hidrostática. Essa pressão é definida pelo volume intravascular, tonus endotelial e pressão oncótica, que é estabelecida pelas proteínas e colóides do espaço intravascular (LOPES; PIVA, 2017).

Algumas situações clínicas, como sepse, *status* pós-operatório e queimaduras podem alterar a permeabilidade vascular causando extravasamento do líquido intravascular para o espaço intersticial, mesmo que a pressão média capilar seja baixa. Essa alteração da permeabilidade vascular está intimamente relacionada à lei de Starling, que atribui ao glicocálice endotelial a manutenção da superfície vascular. O glicocálice é uma teia formada por glicoproteínas e proteoglicanos ligados à membrana da superfície do lúmen do endotélio, que se ligam a proteínas

plasmáticas e resultam em um gradiente oncótico local que se opõe ao efluxo do interstício para o intravascular, e, assim, quase todo reabastecimento vascular ocorre através dos vasos linfáticos. Quando o glicocálice é danificado, o efluxo de fluido torna-se dependente da pressão hidrostática capilar. Além de extravasar líquidos e proteínas para o espaço extravascular, a lesão no glicocálice potencializa as respostas inflamatórias (MALBRAIN et al., 2014; LOPES; PIVA, 2017; RAINA et al., 2018). A presença de hipoalbuminemia, muito frequente em pacientes gravemente doentes, pode exacerbar o edema intersticial e retardar sua resolução (VINCENT; PINSKY, 2018; VINCENT, 2019).

O volume intravascular, além da estrutura capilar, também é definido pelo sistema de *feedback* pelos barorreceptores presentes no seio carotídeo, átrio e arteríolas aferentes renais. Situações que alteram o volume intravascular ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultando em retenção de sódio e água em nível renal na tentativa de restaurar o fluxo intravascular (LOPES; PIVA, 2017).

A vasoplegia também pode estar presente nesses pacientes gravemente doentes, por processo infeccioso ou mesmo por excesso de sedativos, que torna ainda mais baixa a pressão média capilar, mesmo com aumento da água corporal total ou edema. Está sendo amplamente discutido se, na fase aguda da doença, a melhor conduta nessas situações é a ressuscitação volêmica agressiva ou a expansão de volume, combinada com vasopressor mais precoce. Essa discussão deve-se à associação de sobrecarga hídrica após expansões volumétricas agressivas e desfechos desfavoráveis (LOPES; PIVA, 2017; RAINA et al., 2018; VINCENT; PINSKY, 2018).

Além de todas essas situações descritas, os pacientes gravemente doentes são propensos ao balanço hídrico positivo e entrada excessiva de fluidos, pois além dos fluidos de ressuscitação, recebem manutenção de fluidos endovenosos, hemoderivados e medicamentos como antimicrobianos, sedação e analgesia, dentre outros (ALBAIDI et al., 2017; DÍAZ et al., 2018).

Com base nesta discussão, pode-se observar que o termo sobrecarga hídrica não significa hipervolemia. Sobrecarga hídrica é o excesso de conteúdo corporal total de água, enquanto a hipervolemia é excesso no volume sanguíneo circulante (VICENT; PINSKY, 2018; VINCENT; 2019). Falta na literatura atual uma definição padrão para a sobrecarga de fluidos e uma diretriz para nortear a fluidoterapia (RAINA et al., 2018).

A relação da sobrecarga hídrica com desfechos desfavoráveis está sendo amplamente discutida nos últimos anos. A sobrecarga hídrica manifestada por edema intersticial e extravazamento para o terceiro espaço tem efeitos prejudiciais em vários órgãos, como coração, fígado, sistema nervoso central e sistema digestório. Além disso, há maior risco de hipertensão abdominal e de síndrome compartimental abdominal (MALBRAIN et al., 2014; GRANADO; MEHTA, 2016; LOPES; PIVA, 2017).

A sobrecarga, além de tornar o indivíduo vulnerável à lesão renal aguda, com frequência antecede o aumento da pressão intra-abdominal e a síndrome compartimental abdominal, prejudicando a perfusão renal e causando um ciclo vicioso. A sobrecarga hídrica também pode aumentar a "diluição" da creatinina sérica levando a um diagnóstico tardio de lesão renal aguda (RAINA et al., 2018).

Diversas medicações utilizadas nos pacientes críticos também podem promover lesão renal direta ou indireta, complicando ainda mais a sobrecarga hídrica. Estima-se que 25% das crianças criticamente doentes desenvolvam insuficiência renal, porém a epidemiologia permanece desconhecida. A mortalidade aumenta para 38% a 58% quando realizada terapia de substituição renal, e valores de SFA% de 10% a 20% têm sido indicados como fatores independentes para mortalidade (KETHARANATHAN et al., 2014; CHEN et al., 2016; LI et al., 2016; GRANADO; MEHTA, 2016; IDA et al., 2016; LOPES; PIVA, 2017).

Ketharanathan et al. (2014) realizaram um estudo prospectivo observacional e encontraram associação de sobrecarga hídrica acima de 10% com maior mortalidade em 28 dias. No entanto, não conseguiram definir, nesta pesquisa, se a sobrecarga hídrica foi causa ou consequência.

Um estudo desenvolvido por Li et al. (2016) teve como objetivo determinar a associação de sobrecarga hídrica precoce (até 24 horas) com o desenvolvimento de lesão renal aguda e mortalidade. Definiu-se sobrecarga quando ocorreu acúmulo de fluido acima de 5%. Foi observado que para cada 1% de sobrecarga hídrica a chance de mortalidade na UTI pediátrica aumentou em 36%, sugerindo que a sobrecarga não é somente um marcador de gravidade, mas um fator independente associado à mortalidade. Também observou-se que a sobrecarga hídrica precoce esteve relacionada com a lesão renal aguda, quando diagnosticada pela alteração de creatinina sérica e/ou débito urinário.

A sobrecarga hídrica em pacientes em pós-operatórios de cirurgia cardíaca

está associada ao aumento da mortalidade intra-hospitalar, maior permanência na UTI e no hospital, suporte inotrópico e ventilatório prolongado e atraso na cicatrização da ferida operatória. Dados sugerem que o ponto de corte de sobrecarga potencialmente prejudicial é menor que 10%, alguns estudos demonstram resultados desfavoráveis com níveis tão baixos quanto 5%. É recomendada a intervenção com terapia de substituição renal quando a sobrecarga hídrica excede 10% (RAINA et al., 2018).

Órgãos com alta densidade capilar, como o pulmão, estão mais propícios a efeitos deletérios da sobrecarga hídrica, devido ao extravazamento capilar associado a uma alta pressão hidrostática. Sendo assim, a sobrecarga tem sido associada à disfunção pulmonar, piores índices de oxigenação, hipóxia e maior tempo de ventilação mecânica (KETHARANATHAN et al, 2014; LOPES; PIVA, 2017).

No estudo de Samaddar et al. (2018), que avaliou a sobrecarga hídrica de pacientes em ventilação mecânica, observou-se que quando acima de 15% aumentou o tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência de UTI, mas não apresentou associação com mortalidade ou pior índice de oxigenação.

Entretanto, os estudos de Arikan et al. (2012) e Sinitsky et al. (2015) identificaram que a sobrecarga hídrica positiva acima de 10%, em pacientes pediátricos criticamente doentes, está associada a piora na oxigenação, além do prolongamento da ventilação mecânica e internação em UTI pediátrica, independentemente da gravidade da doença.

Ingelse et al. (2017) avaliaram a sobrecarga hídrica precoce em pacientes pediátricos (menores de 2 anos) com infecção viral do trato respiratório inferior em ventilação mecânica e observaram que a sobrecarga hídrica e o balanço cumulativo na admissão estiveram fortemente associados à duração da ventilação mecânica ($p < 0,001$). Não observaram associação do índice de oxigenação com a sobrecarga hídrica, entretanto, o acúmulo de fluido no terceiro dia também esteve associado à maior duração na ventilação mecânica.

Chen et al. (2016) observaram acúmulo de líquidos em crianças criticamente doentes com sepse grave e constataram que, tanto a sobrecarga de líquido precoce (até 24 horas), quanto a adquirida (acima de 48h), foram associadas, independentemente, à mortalidade na UTIP, mesmo após o ajuste para a gravidade da doença. Ao avaliarem se a sobrecarga hídrica estava mais relacionada com a

entrada ou saída de líquidos, observaram que a sobrecarga diária de fluidos adquirida na UTIP teve correlação negativa com a saída de fluido ($p < 0,001$), mas não foi correlacionada com a infusão de líquidos ($p = 0,534$). O achado de associação entre sobrecarga hídrica diária e mortalidade oferece potencial de usar um fator de risco de 5% como um limiar para as possíveis intervenções em crianças criticamente doentes com sepse grave.

A sobrevida parece estar mais relacionada com o controle da sobrecarga hídrica precoce do que com o controle tardio. Sabe-se que o momento mais crítico da doença ocorre nos primeiros dias de internamento e o balanço de fluidos geralmente se estabiliza após esse período inicial. A ressuscitação fluida precoce é provavelmente benéfica, mas a sobrecarga hídrica precoce não parece ser (CHEN et al., 2016; INGELSE et al., 2017; RAINA et al., 2018; VINCENT, 2019).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de ensaio clínico controlado, randomizado, não cego.

3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO

Considerando a natureza relacional dos ensaios clínicos, a variável oferta hídrica de manutenção foi posicionada como variável independente, sendo de 100 ml/kcal/dia no grupo controle (GC¹⁰⁰) e de 60 ml/kcal/dia no grupo de estudo (GE⁶⁰). A variável sobrecarga de fluido acumulado foi tomada como variável dependente e foram propostas as seguintes hipóteses:

H0: a solução salina isotônica com a taxa de infusão de 60 mL/Kcal/dia como manutenção hídrica diária dos pacientes pediátricos criticamente enfermos não resulta em menor frequência de sobrecarga de fluido acumulado e distúrbios ácido-básicos;

H1: a solução salina isotônica com a taxa de infusão de 60 mL/Kcal/dia como manutenção hídrica diária dos pacientes pediátricos criticamente enfermos resulta em menor frequência de sobrecarga de fluido acumulado e distúrbios ácido-básicos.

3.3 INTERVENÇÃO

A intervenção consistiu em administrar oferta hídrica de manutenção de 60 mL/Kcal/dia de solução salina isotônica no grupo de estudo.

3.4 MÉTODO DE MASCARAMENTO

Não houve cegamento para o paciente, familiares, pesquisadora e equipe da UTIP – CHC/UFPR, pela necessidade de monitorização e por eventuais ajustes da oferta, de acordo com a doença de base e evolução clínica.

3.5 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

O estudo foi conduzido no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR e realizado na Unidade de Medicina Intensiva Pediátrica Prof. Dr. Izrail Cat, do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UTIP – CHC/UFPR), entre janeiro de 2017 e maio de 2019. A coleta dos dados incluiu o período total de sete meses, de abril de 2017 a outubro de 2017.

3.6 POPULAÇÃO FONTE

A UTIP – CHC/UFPR integra o Departamento de Pediatria há mais de 30 anos. Ela é considerada centro de excelência pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira, centro de tratamento intensivo nível III e é referência para encaminhamento de pacientes criticamente enfermos de todo o estado do Paraná. Possui equipe multidisciplinar que inclui médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, nutricionista, dentista, assistente social e fisioterapeutas. Dispõe também de outros profissionais especializados que atuam no Departamento de Pediatria ou nos Departamentos afins. No período de coleta, estavam disponibilizados 8 leitos, sendo 6 leitos de terapia intensiva pediátrica e 2 leitos de risco intermediário. A faixa etária que interna na UTIP – CHC/UFPR é de 29 dias a 14 anos. Internam aproximadamente 320 pacientes por ano, 27 pacientes por mês.

No período de coleta do estudo, de abril de 2017 a outubro de 2017, foram internados 164 pacientes.

3.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Constituíram os critérios de inclusão de pacientes:

- Admitidos na UTIP – CHC/UFPR;
- Cujos responsáveis autorizaram a participação no estudo.

3.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critérios de exclusão foram considerados os pacientes que apresentaram:

- Alta ou óbito em até 24 horas de internamento;
- Sem necessidade de plano básico de manutenção;
- Cetoacidose diabética;
- Insuficiência renal dialítica;
- Anemia falciforme;
- Hipernatremia com sódio acima de 170 mEq/L;
- Retirada do TCLE pelos responsáveis.

3.9 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Dos 164 pacientes que foram internados na UTIP – CHC/UFPR, 58 foram excluídos. Destes, 31 por tempo de internamento menor que 24 horas, 5 por não necessitarem de hidratação manutenção, 11 por cetoacidose diabética, 5 por insuficiência renal dialítica, 3 por anemia falciforme e 3 por hipernatremia com sódio acima de 170.

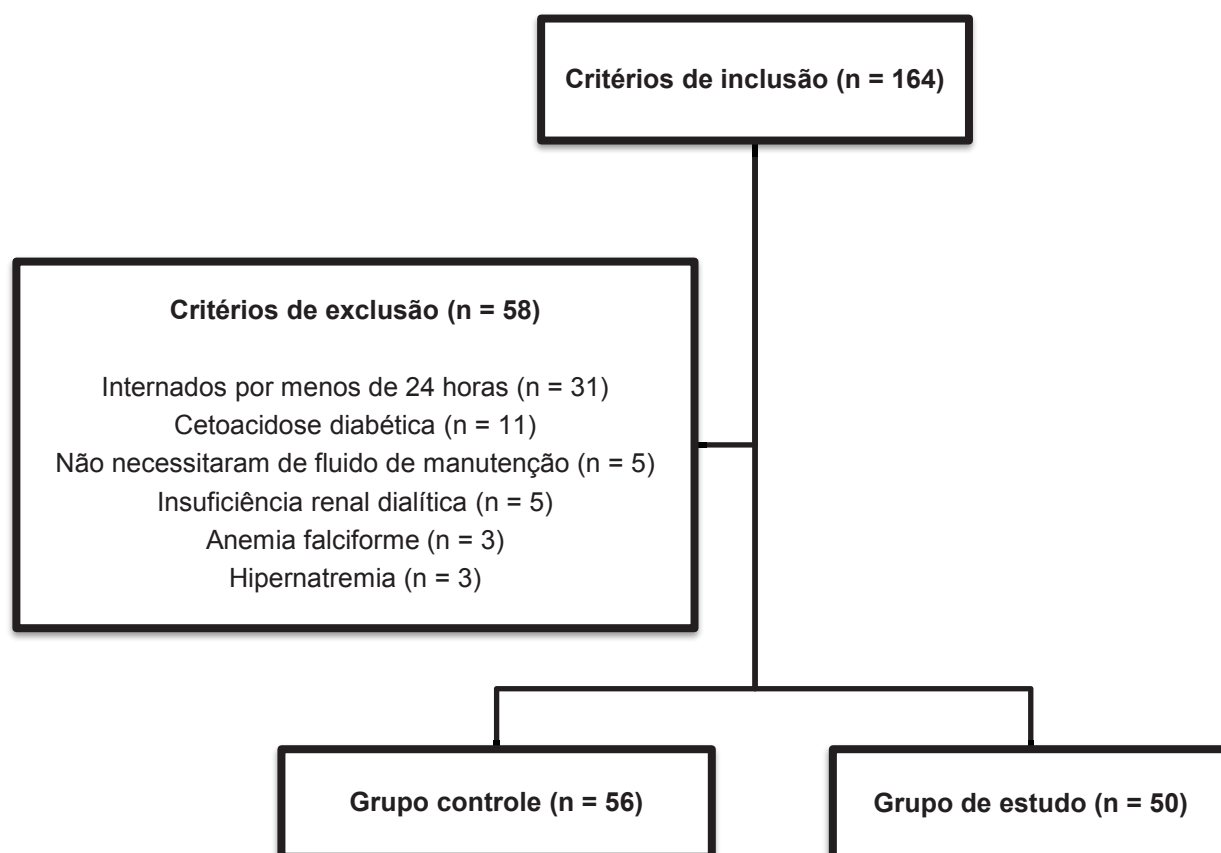
Assim, a população de estudo foi constituída de 106 pacientes.

3.10 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

Os 106 pacientes que constituíram a população de estudo foram randomizados em bloco e conduzidos no *randomizer.org* em dois grupos:

- Grupo Controle (GC¹⁰⁰) – tratado com oferta hídrica de manutenção com solução salina isotônica a 100 mL/Kcal/dia, n = 50;
- Grupo de Estudo (GE⁶⁰) – tratado com oferta hídrica de manutenção com solução salina isotônica a 60 mL/Kcal/dia, n = 56 (Fluxograma 1).

FLUXOGRAMA 1



3.11 MÉTODO DE SEGUIMENTO

Para garantir adesão à pesquisa, os responsáveis foram esclarecidos sobre a importância do estudo clínico, benefícios, riscos e critérios de segurança utilizados rotineiramente pelo serviço, além da especial atenção aos participantes.

Para melhor seguimento e controle, os dados clínicos e exames laboratoriais foram colhidos conforme rotina da unidade. Para isso, a pesquisadora orientou cada equipe de plantonistas (médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem) a respeito do estudo, sobre sua importância e necessidade de confiabilidade dos dados, da coleta e da utilização de técnicas adequadas e padronizadas. Uma vez por mês a pesquisadora repassou para a equipe o andamento do trabalho, valorizando a participação, expondo as falhas e reforçando a importância do registro correto dos dados.

As informações coletadas foram conferidas nas anotações da equipe de enfermagem e prontuário médico, e registradas em planilha impressa pela

pesquisadora, três dias por semana. Sistemáticamente, todas as sextas-feiras foram registrados os dados dos pacientes em planilha eletrônica *Excel* (*Microsoft Office*®).

3.12 DESFECHOS CLÍNICOS

O principal desfecho observado no ensaio clínico foi a sobrecarga de fluido acumulado. Foi estabelecido que os dados seriam coletados até 72 horas de internamento da criança na UTIP – CHC/UFPR. O início da dieta enteral fornece volume e eletrólitos específicos da dieta que pode gerar fatores confundidores.

3.13 FONTES DE VIÉS E VARIÁVEIS QUE AFETAM O DESFECHO

As variáveis que afetam o desfecho incluem peso de admissão e o balanço hídrico.

Em pacientes gravemente enfermos com mais de 15 Kg, com impossibilidade de mensuração, o peso de admissão não foi obtido, por falta de equipamento específico para este fim na UTIP.

O balanço hídrico é registrado como rotina na unidade e, para garantia de confiabilidade, essa informação foi conferida nos dados registrados pela equipe de enfermagem e nas prescrições médicas.

3.14 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis analisadas no estudo foram as mesmas para o grupo controle e o grupo de estudo:

- a) Identificação;
- b) Escore de gravidade;
- c) Grupos diagnósticos;
- d) Hidratação de manutenção;
- e) Peso da admissão da UTIP;
- f) Presença de edema;
- g) Oferta hídrica e oferta de eletrólitos;
- h) Ventilação mecânica;
- i) Exames laboratoriais;

- j) Definição do nível sérico de sódio;
- k) Gases sanguíneos;
- l) Diagnóstico de sobrecarga hídrica.

3.14.1 Identificação

Os dados de identificação incluíram: nome do paciente, número do registro do CHC, sexo, data de nascimento, data de internamento e de alta da unidade.

3.14.2 Escore de Gravidade

Para avaliação do risco de morte foi utilizado o *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM 2), calculado na admissão do paciente na UTIP – CHC/UFPR, cálculo feito por meio da ferramenta disponível no website *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* (SFAR) (SLATER; SHANN; PEARSON, 2003).

3.14.3 Grupos Diagnósticos

Para cada paciente admitido na UTIP – CHC/UFPR, foi anotado o diagnóstico de indicação do internamento e, concomitantemente, classificado em indicação clínica ou cirúrgica, além de ser classificado em um grupo diagnóstico.

Os pacientes cirúrgicos incluíram as admissões dos pacientes em pós-operatórios. Os demais foram incluídos como clínicos.

Os grupos diagnósticos foram nominados: a) Hemodinâmico; b) Respiratório; c) Neurológico; d) Abdominal; e) Outros. Como habitualmente os pacientes gravemente enfermos possuem acometimento de diferentes sistemas, para a classificação foi utilizado o motivo que indicou o internamento na UTIP.

Os seguintes critérios foram utilizados para a identificação dos grupos:

- a) Hemodinâmico: insuficiência cardíaca, tamponamento cardíaco, arritmias, miocardite, choque séptico;
- b) Respiratório: insuficiência respiratória aguda grave, pneumonia, bronquiolite, asma, laringite aguda grave, corpo estranho nas vias aéreas superiores e inferiores, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumotórax, pós-operatório torácico;

- c) Neurológico: estado de mal convulsivo, hipertensão intra-craniana, pós-operatório neurocirúrgico, alteração sensorial, meningoencefalites, ventriculites;
- d) Abdominal: pós-operatório do sistema digestório infeccioso ou não, abdome agudo cirúrgico ou clínico;
- e) Outros.

3.14.4 Hidratação de Manutenção

O cálculo da hidratação de manutenção para crianças foi realizado com base nas quilocalorias (Kcal):

- Até 10 Kg = Kg = Kcal
- 10 a 20 Kg = 1000 + (50 x cada Kg acima de 10)
- Maior que 20 Kg = 1500 + (20 x cada Kg acima de 20)

No estudo, todos os cálculos foram realizados através da planilha eletrônica *Excel (Microsoft Office®)*. Após a inserção do peso do paciente, em quilograma, foi gerado o cálculo de Kcal, da oferta de solução salina isotônica e de eletrólitos. A solução fisiológica teve seu volume descontado do volume dos eletrólitos, gerando, desta forma, o valor exato proposto para hidratação de manutenção em cada grupo. A oferta hídrica final do grupo controle foi de 100 mL/Kcal/dia e no grupo de estudo, de 60 mL/Kcal/dia.

A solução salina isotônica foi utilizada em ambos os grupos.

Os eletrólitos utilizados na solução de manutenção foram potássio, cálcio e, por vezes, conforme a necessidade do paciente, magnésio e fósforo. A glicose foi ofertada pela solução de glicose a 50%; o potássio por meio de cloreto de potássio a 19,1%; o cálcio pelo gluconato de cálcio a 10%; o magnésio pelo sulfato de magnésio a 10% ou 50%, e o fósforo por meio de fosfato de potássio 2 mEq/mL.

3.14.5 Peso Corporal

A mensuração do peso corporal foi realizada na admissão e, na sua impossibilidade, por informação fornecida pelos responsáveis.

3.14.6 Presença de Edema

Foi registrada a presença de edema periorbitário e/ou em dorso de mãos e pés na admissão, com 12 horas, 24 horas, 48 horas e 72 horas de internamento.

3.14.7 Oferta Hídrica e Oferta de Eletrólitos

Todas as informações relacionadas à oferta hídrica e de eletrólitos foram sistematicamente conferidas pela pesquisadora nos prontuários, prescrições e anotações da equipe de enfermagem.

A oferta hídrica total foi calculada somando o volume recebido por via enteral e endovenosa (mL/Kcal/dia). A oferta hídrica endovenosa incluiu, além do plano de hidratação de manutenção, a oferta de expansões, medicamentos e hemoderivados.

O balanço hídrico diário foi realizado pela soma da entrada de fluidos e subtração da saída de fluidos (diurese, fezes, estase gástrica, sangue, perda por dreno). Não foi considerada perda insensível no cálculo do balanço hídrico.

Foram anotadas as expansões volêmicas (mL/Kg) e as correções da depleção extracelular, quando presentes, conforme o grau de depleção (%). Foram registradas infusão de bicarbonato de sódio (mL), de albumina (mL) e de hemoderivados (mL).

A oferta diária de cloreto e de sódio foi calculada pela quantidade de cloreto e, respectivamente, de sódio, infundido pelas medicações (mEq/kcal/dia). Não foram registrados o cloreto e o sódio infundidos nas dietas.

Foi realizado o cálculo da diurese em mL/kcal/h e registrado se foi empregado o uso de diurético.

É importante ressaltar que, no decorrer da pesquisa, foi observado pela pesquisadora e médicos plantonistas da UTIP do CHC – UFPR que alguns pacientes, principalmente os do grupo controle, com oferta de 100 mL/kcal/dia, na presença de edema periorbitário e/ou dorso de mãos e pés, necessitaram de redução do volume do plano básico de manutenção, pela necessidade clínica de restrição hídrica ou por ter um aporte muito volumoso de outras medicações, como drogas vasoativas, sedativos, analgésicos, anticonvulsivantes e antimicrobianos, ou, até mesmo, por introdução de dieta enteral.

Portanto, nessas situações, para não prejudicar o paciente, foi autorizada a redução do volume, utilizando a planilha eletrônica *Excel* (*Microsoft Office*®) para que o volume final fosse exatamente o prescrito com o desconto dos eletrólitos e glicose. Sendo assim, foi registrado se houve mudança no plano de manutenção, para quanto foi a oferta (mL/kcal/dia) e o motivo da mudança, se por necessidade de introduzir dieta ou por necessidade de restrição hídrica.

3.14.8 Ventilação Mecânica

Os ventiladores mecânicos utilizados foram os modelos *Inter 5 Plus* e *Inter 7 Plus* do fabricante *Intermed*® e ventilador mecânico 840 do fabricante *Puritan Bennett*®. Foi registrada a necessidade de ventilação mecânica, relação PaO_2/FiO_2 e tempo de permanência em ventilação mecânica.

3.14.9 Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais incluíram: gasometria arterial, lactato arterial, sódio, potássio, cloreto, glicose, cálcio iônico, magnésio, fósforo, ureia, creatinina e albumina séricos; sódio, cloreto e pH urinários. Foram colhidos pelo médico plantonista da UTIP – CHC/UFPR com seringa de plástico descartável com heparina de lítio balanceada com cálcio *Becton Dickinson*® e escalpe número 25G *Becton Dickinson*®. Utilizou-se o aparelho de gasometria modelo *RAPIDPoint*® 500 *SIEMENS*®, presente na UTIP – CHC/UFPR, para realização dos exames de gasometria arterial, lactato arterial, sódio, potássio, cloreto, glicose e cálcio iônico.

Realizou-se análise de ureia, creatinina, fósforo, magnésio e albumina sérica, sódio, cloreto e potássio urinários, densidade urinária e pH urinário, no aparelho *RAPIDPoint*® 500 *SIEMENS*®, do Laboratório Central do Hospital de Clínicas da UFPR.

Os respectivos valores de referência dos exames de sangue encontram-se no Quadro 4.

QUADRO 4 – VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS DE SANGUE

EXAMES	VALORES DE REFERÊNCIA	UNIDADE
Gasometria arterial		
pH	7,35 - 7,45	
paCO ₂	35 - 45	mmHg
paO ₂	80 - 100	mmHg
HCO ₃ ⁻	22 - 26	mEq/L
BE	-3 - +3	mEq/L
Saturação	94 - 100	%
Lactato arterial	0,5 - 2	mmol/L
Sódio	135 - 145	mEq/L
Potássio	3,5 - 5,1	mEq/L
Cloreto	98 - 107	mEq/L
Calcio iônico	4,8 - 4,92	mg/dL
Magnésio	1,6 - 2,6	mEq/L
Fósforo inorgânico	2,3 - 4,7	mg/dL
Ureia	15 - 43	mg/dL
Creatinina	0,2 - 0,7	mg/dL
Albumina	3,5 - 5	g/dL

FONTE: Laboratório CHC /UFPR (2019).

Os exames urinários e seus respectivos valores de referência estão no Quadro 5.

QUADRO 5 – VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS DE URINA

EXAMES	VALORES DE REFERÊNCIA	UNIDADE
Na urinário	20 - 177	mEq/L
Cl urinário	2 - 40	mEq/L
pH urinário	5 - 8	

FONTE: Laboratório CHC /UFPR (2019).

3.14.10 Definição do nível sérico de sódio

- Hiponatremia: sódio sérico abaixo de 135 mEq/L;
- Isonatremia: sódio sérico entre 135 a 145 mEq/L;
- Hipernatremia: sódio sérico acima de 145 mEq/L.

3.14.11 Gases Sanguíneos

A análise dos gases sanguíneos foi realizada da seguinte forma (CARMODY; NORWOOD, 2012; CARMODY; NORWOOD, 2013; HAMILTON et al., 2017; MATSUMOTO, 2018):

Passo 1 – avaliação do pH para determinar acidemia ou alcalemia: considerando-se acidemia valores de pH menor que 7,35 e alcalemia pH maior que 7,45.

Passo 2 – determinar o distúrbio acido-básico primário:

- Se acidemia e bicarbonato menor que 22 mEq/L = acidose metabólica;
- Se acidemia e PaCO₂ acima de 45 mmHg ou acima da PaCO₂ esperada = acidose respiratória;
- Se alcalemia e bicarbonato maior que 26 mEq/L = alcalose metabólica;
- Se alcalemia e PaCO₂ menor que 35 mmHg ou abaixo do PaCO₂ esperado = alcalose respiratória.

O cálculo da PaCO₂ esperada deu-se através da fórmula:

$$\text{PaCO}_2 \text{ esperado} = (\text{Bicarbonato} \times 1,5) + 8 (\pm 2)$$

Passo 3 – cálculo do AG, com calculo do AGc na presença de hipoalbuminemia. Com AG significativamente elevado, acima de 20, a acidose metabólica foi considerada presente independentemente do pH ou bicarbonato. Com AG aumentado, foi utilizado a fórmula $\Delta\text{AG}-\Delta\text{Bic}$ para rastrear desordens mistas. Com delta $\Delta\text{AG}-\Delta\text{Bic}$ maior ou igual a 6, a acidose metabólica de AG normal também foi considerada presente. Com $\Delta\text{AG}-\Delta\text{Bic}$ menor ou igual a -6, a alcalose metabólica foi considerada presente. As fórmulas utilizadas no terceiro passo foram as seguintes:

$$\text{AG} = (\text{Na}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-) = 12 \pm 4 \text{ mEq/L}$$

$$\text{AGc} = \text{AG} + [0,25 \times (44 - \text{albumina em g/L})]$$

$$\Delta\text{AG}-\Delta\text{Bic} = (\text{AGc} - 12) - (\text{HCO}_3^- - 24) = 0 \pm 5 \text{ mEq/L}$$

No estudo, foi utilizado o cálculo do AGc para todos os pacientes.

Passo 4 – avaliação da compensação. Quando a compensação está presente, a PaCO₂ e o bicarbonato vão para a mesma direção, ou seja, ambos estão

aumentados ou diminuídos em relação ao valor normal. Falha de compensação representa um transtorno adicional.

Passo 5 – definição do distúrbio, definição da compensação e avaliação do diagnóstico diferencial.

3.14.12 Diagnóstico de sobrecarga de fluido acumulado

A sobrecarga de fluido acumulado é a porcentagem de acúmulo de líquido ajustada para o peso corporal e pode ser definida dividindo-se o saldo acumulado em litros pelo peso corporal basal do paciente, multiplicando-se por 100%, conforme fórmula de Goldstein et al. (2001):

$$\%SFA = (\text{Fluido de entrada} - \text{Fluido de saída})/\text{peso de admissão} \times 100$$

A sobrecarga de fluido acumulado foi valorizada quando os valores estavam acima de 5%, foi subdividida em menor que 5%, 5% a 10% e acima de 10%. A sobrecarga de fluido acumulado precoce foi considerada até 24 horas de internamento.

3.15 PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Todos os pacientes incluídos no estudo foram admitidos na UTIP – CHC/UFPR, de acordo com as rotinas da unidade. Todos os dados descritos anteriormente foram coletados e anotados na admissão, com 12 horas, 24 horas, 48 horas e 72 horas de internamento. Sódio, cloreto e potássio urinários, densidade urinária e pH urinário foram colhidos na admissão e a cada 24 horas até completar 72 horas de internamento.

3.16 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados foram coletados diariamente, atualizados em planilha impressa (Apêndice 1) três vezes por semana e semanalmente tabulados em planilha eletrônica *Excel* (*Microsof Office*®). Posteriormente, os dados foram conferidos e exportados para o *software* *Statistica* 10.0 (*Statsoft*®) para sua análise.

3.17 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média \pm DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica. Para as variáveis contínuas de distribuição assimétrica, estão apresentadas em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo).

A estimativa da diferença entre variáveis contínuas de distribuição simétrica foi realizada pelo teste t de Student e Anova para medidas repetidas, com teste Post-hoc de Duncan. No caso de distribuição assimétrica, pelo teste de Mann-Whitney e Anova de Kruskal-Wallis e de Friedman, com teste Post-hoc de Mann-Whitney e de Wilcoxon.

A estimativa da diferença entre variáveis categóricas foi realizada pelo teste exato de Fisher, teste qui-quadrado de Pearson e teste de Mantel-Haenszel.

Para a análise foi utilizado o *software Statistica* (v. 10.0) (Statsoft®). Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 90%.

3.18 ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC/UFPR, em agosto de 2016 (Anexo 1), e está registrado sob o número 1667188. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido dos pais ou responsável como critério de inclusão da criança no estudo (Anexo 2).

3.19 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

Foram respeitados todos os preceitos éticos apresentados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC/UFPR, mantendo-se sigilo e anonimato das informações.

Os riscos considerados deste estudo estavam relacionados à coleta de sangue e ao estado de hidratação.

Os riscos de coleta incluíram formação de hematomas no local da punção, dor e espasmo arterial, que foram minimizados com técnica de coleta adequada por profissional experiente. A coleta desses exames é rotina da unidade.

Os riscos relacionados ao estado de hidratação dependem do grupo estudado. Foi considerada a possibilidade de desidratação no grupo de estudo (GE⁶⁰) e excesso de líquido no grupo controle (GC¹⁰⁰). Foi assegurado controle clínico e laboratorial do paciente, sendo prontamente ajustada a oferta hídrica quando necessário.

A desidratação foi analisada por meio dos critérios presentes no Quadro 6.

QUADRO 6 – AVALIAÇÃO DO ESTADO DE HIDRATAÇÃO

	HIDRATADO	DESIDRATAÇÃO LEVE/MODERADO	DESIDRATAÇÃO GRAVE
Observar			
Condição	Bem alerta	Irritado, intranquilo	Comatoso, hipotônico*
Olhos	Normais	Fundos	Muito fundos
Lágrimas	Presente	Ausente	Ausente
Boca e língua	Úmidas	Secas	Muito Secas
Examinar			
Sinal da prega	Desaparece rapidamente	Desaparece lentamente	Desaparece muito lentamente (mais de 2 segundos)
Pulso	Cheio	Rápido, débil	Muito débil ou ausente*
Enchimento capilar	Normal (até 3 segundos)	Prejudicado (3 a 5 segundos)	Muito prejudicado (> 5 segundos)*
		Dois ou mais sinais acima	Dois ou mais sinais acima, incluindo pelo menos um dos assinalados com asteriscos

FONTE: Adaptado de Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Gastroenterologia (2017)

E o excesso de líquido foi avaliado por um conjunto de situações que incluíram: presença de edema periórbitario e/ou dorso de mãos e pés, oferta hídrica total excessiva e diurese. Foi reduzido o volume ofertado da terapia hídrica de manutenção nas seguintes situações: presença de edema associado a baixa diurese e/ou valores de oferta hídrica total muito elevado.

Devido a essas situações serem frequentes, o estudo foi suspenso para não proporcionar danos da sobrecarga hídrica aos pacientes, principalmente do grupo controle.

3.20 FOMENTOS PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS

A pesquisa não contou com fomento de agências financiadoras e foi conduzida às expensas do CHC-UFPR.

3.21 REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO

A pesquisa foi cadastrada no Registro de Ensaio Clínicos Brasileiros (REBEC) sob o código RBR-8ybbm9.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Constituíram a amostra de estudo 106 pacientes, alocados em dois grupos, de acordo com a randomização em blocos:

- Grupo Controle (GC¹⁰⁰): n = 50;
- Grupo de Estudo (GE⁶⁰): n = 56.

Na Tabela 1 estão descritas as características dos pacientes.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018

CARACTERÍSTICAS	GC ¹⁰⁰ (n = 50)	GE ⁶⁰ (n = 56)	p
Idade (anos)	2,4 (0,07-13,4)	1,7 (0,07-15,3)	0,32 ¹
Sexo			
Masculino	25 (50,0%)	27 (48,2%)	0,99 ²
Feminino	25 (50,0%)	29 (51,8%)	
Tempo de internação (dias)	7 (1-145)	5 (1-55)	0,36 ¹
Óbito (dias)	4 (8,0%)	2 (3,6%)	0,57 ²
Indicação de internação			
Clínica	36 (72,0%)	39 (69,6%)	0,95 ²
Cirúrgica	14 (28,0%)	17 (30,4%)	
Grupo Diagnóstico			
Respiratório	24 (48%)	24 (42,9%)	0,21 ³
Neurológico	6 (12,0%)	17 (30,4%)	
Hemodinâmico	10 (20%)	7 (12,5%)	
Abdominal	7 (14,0%)	5 (8,9%)	
Outros	3 (6,0%)	3 (5,4%)	
PIM 2 (%)	1,9 (0,2-17,2)	1,4 (0,1-67,8)	0,28 ¹
Peso (Kg)	11,6 (2,6-60,0)	10,9 (1,9-48,0)	0,41 ¹
Quilocaloria (Kcal)	10,8 (2,6-23,0)	10,5 (1,9-20,6)	0,36 ¹
SC (m ²)	0,5 (0,2-1,6)	0,5 (0,1-1,4)	0,41 ¹

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹Teste de Mann-Whitney ²Teste qui-quadrado de Pearson/Yates ³Teste qui-quadrado de Pearson. SC = superfície corporal.

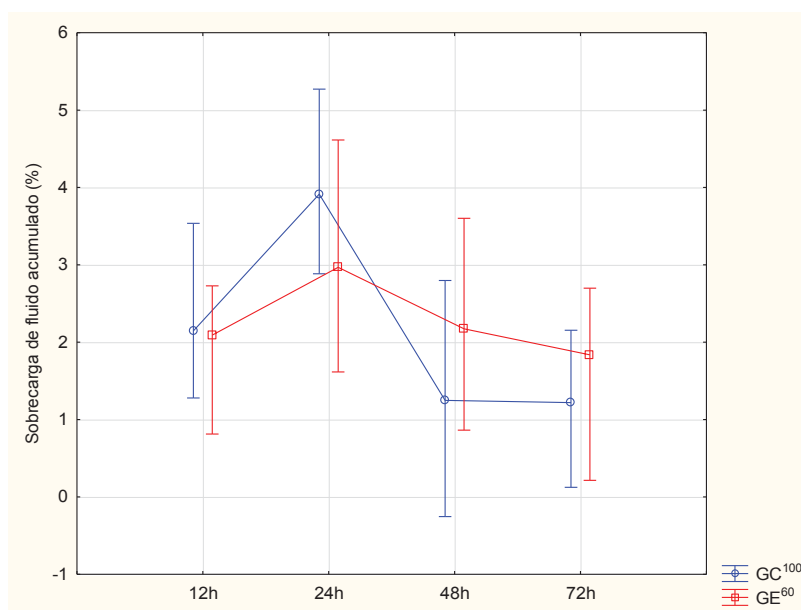
As avaliações foram realizadas na admissão ($n = 106$), com 12 horas ($n = 106$), 24 horas ($n = 106$), 48 horas ($n = 85$) e 72 horas ($n = 77$). Em 37 casos do GC¹⁰⁰ e 39 do GE⁶⁰ os dados foram obtidos em todas as avaliações.

Para todas as variáveis contínuas obtidas foram construídos gráficos de distribuição das médias e medianas ao longo das avaliações e seus intervalos de confiança.

4.2 SOBRECARGA DE FLUIDO ACUMULADO

Houve aumento nas primeiras 24 horas de internação e posterior diminuição da sobrecarga de fluido acumulado nos dois grupos ($p < 0,001$), sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$) (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE SOBRECARGA DE FLUIDO ACUMULADO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



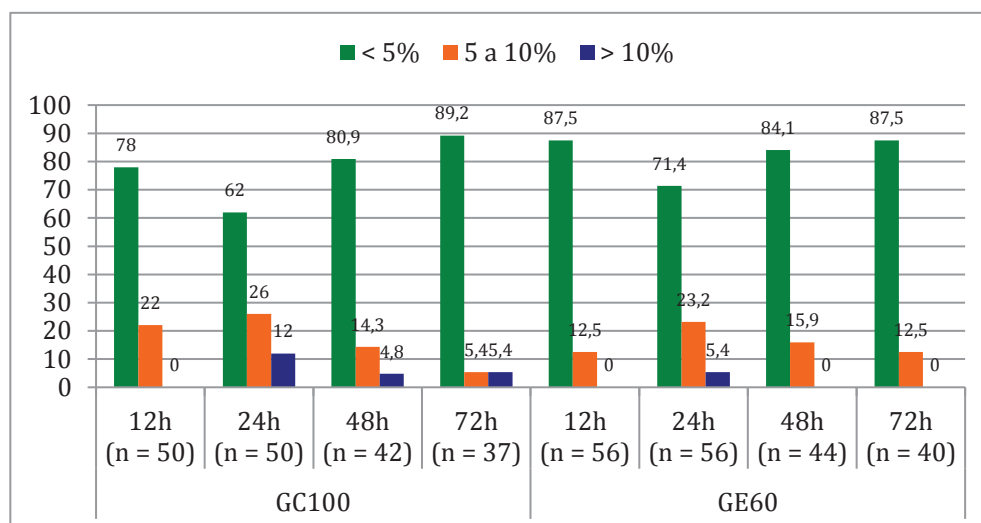
FONTE: O autor (2019).

NOTA: Anova de Kruskal-Wallis; Teste post hoc de Mann-Whitney: entre os grupos $p > 0,05$.

Anova de Friedman; Teste post hoc de Wilcoxon: GC¹⁰⁰: $p < 0,001$; GE⁶⁰: $p < 0,001$.

Não houve diferença estatística da porcentagem de sobrecarga de fluido acumulado entre os grupos ($p > 0,05$) (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 – FREQUÊNCIA DA PORCENTAGEM DE SOBRECARGA DE FLUIDO ACUMULADO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



FONTE: O autor (2019).

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson: 12h: $p = 0,19$; 24h: $p = 0,40$; 48h: $p = 0,33$; 72h: $p = 0,19$.

Teste de Mante-Haenszel – GC¹⁰⁰ $p > 0,05$ GE⁶⁰: $p > 0,05$.

Ao comparar sobrecarga de fluido acumulado precoce (24 horas de internação) menor que 5% e acima de 5% observou-se:

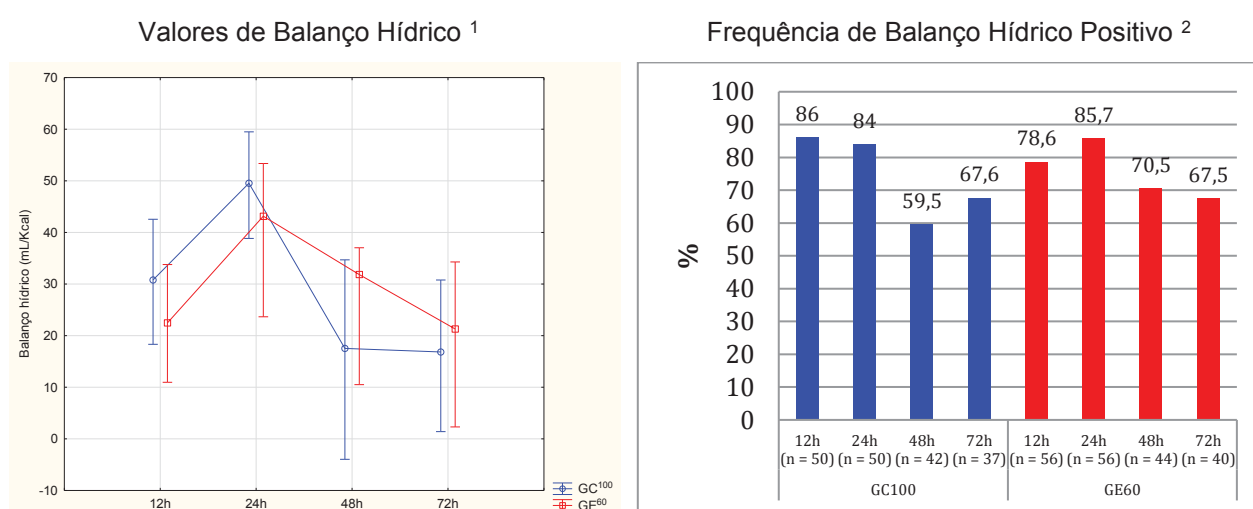
- Maior frequência de óbitos com sobrecarga de fluido acumulado acima de 5% (Teste exato de Fisher: $p = 0,09$, com nível de significância limítrofe e possibilidade de erro do tipo II pelo pequeno numero de casos de óbito).
- Não houve diferença no tempo de ventilação mecânica (mediana de 7 dias, variando de 1 a 35 dias *versus* mediana de 11 dias, variando de 1 a 60 dias; Teste de Mann-Whitney, $p = 0,12$).
- Não houve diferença na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mediana de 275,6, variando de 40,8 a 523,3 *versus* mediana de 240,8, variando de 52,1 a 667,1; Teste de Mann-Whitney com nível de significância limítrofe, $p = 0,09$).
- Houve diferença no tempo de UTIP com nível de significância limítrofe, Teste de Mann-Whitney, $p = 0,05$ (mediana de 5 dias, variando de 1 a 145 dias *versus* mediana de 9 dias, variando de 1 a 66 dias).

4.3 BALANÇO HÍDRICO POSITIVO

Não se observou diferença entre os grupos em relação aos valores de balanço hídrico ($p > 0,05$). Nos dois grupos houve diminuição significativa ($p < 0,01$ e $p < 0,001$) (Gráfico 3).

Também não se observou diferença na frequência de balanço hídrico positivo entre os grupos ($p > 0,05$) (Gráfico 3).

GRAFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES E FREQUÊNCIA DO BALANÇO HÍDRICO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹ Anova de Kruskal-Wallis; Teste post hoc de Mann-Whitney: entre os grupos $p > 0,05$.

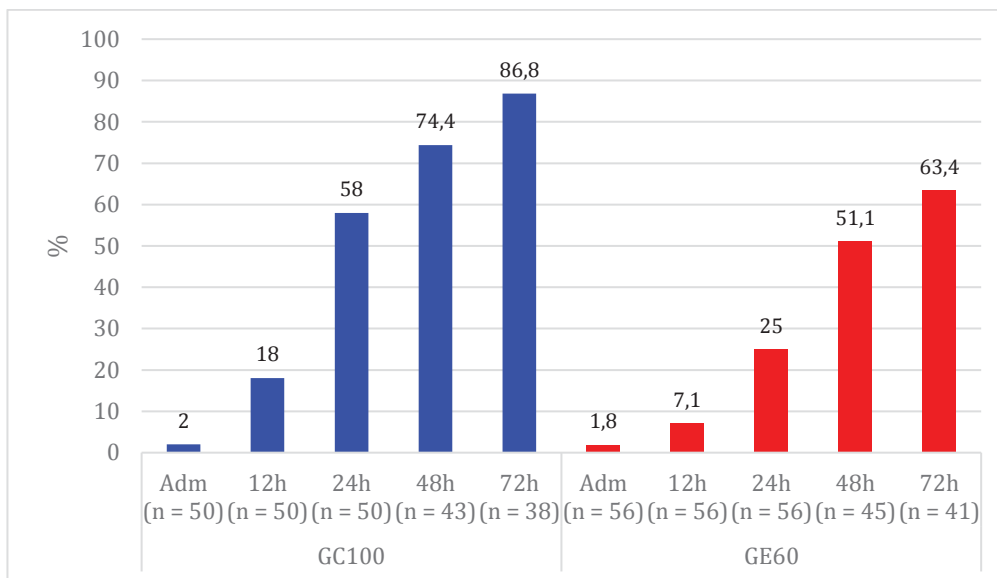
Anova de Friedman; Teste post hoc de Wilcoxon: GC¹⁰⁰: $p < 0,001$; GE⁶⁰: $p < 0,001$.

² Teste qui-quadrado de Pearson: $p > 0,05$. Teste de Mantel-Haenszel: GC¹⁰⁰: $p > 0,05$; GE⁶⁰: $p > 0,05$.

4.4 EDEMA CLÍNICO, DIURESE E NECESSIDADE DE ALTERAÇÃO DA TERAPIA HÍDRICA DE MANUTENÇÃO

No Gráfico 4 está apresentada a distribuição de frequência de edema periorbitário e/ou dorso de mãos e pés nos dois grupos estudados, maior no GC¹⁰⁰ com 24 horas ($p < 0,001$), 48 horas ($p = 0,02$) e 72 horas ($p = 0,03$).

GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE EDEMA – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



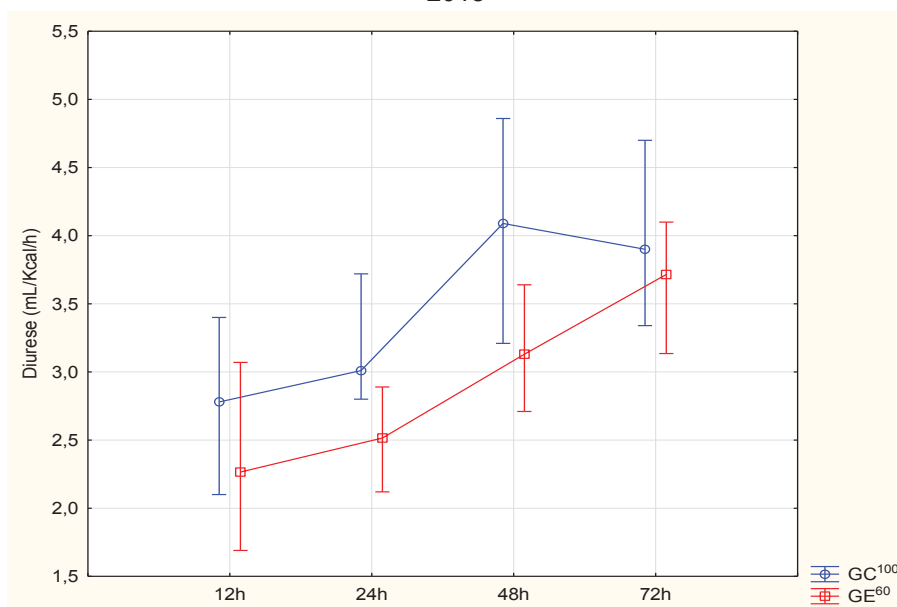
FONTE: O autor (2019).

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson: 24h: $p < 0,001$; 48h: $p = 0,03$; 72h: $p = 0,03$.

Teste de Mante-Haenszel – GC¹⁰⁰ $< 0,001$ GE⁶⁰: $p < 0,001$.

Houve elevação da diurese nos dois grupos ($p = 0,01$ e $p = 0,04$), pouco maior no GC¹⁰⁰ (Gráfico 5).

GRÁFICO 5 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE DIURESE – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



FONTE: O autor (2019).

NOTA: Anova de Kruskal-Wallis; Teste post hoc de Mann-Whitney: entre os grupos: 12h: $p = 0,08$; 24h: $p = 0,07$; 48h: $p = 0,03$; 72h: $p = 0,27$.

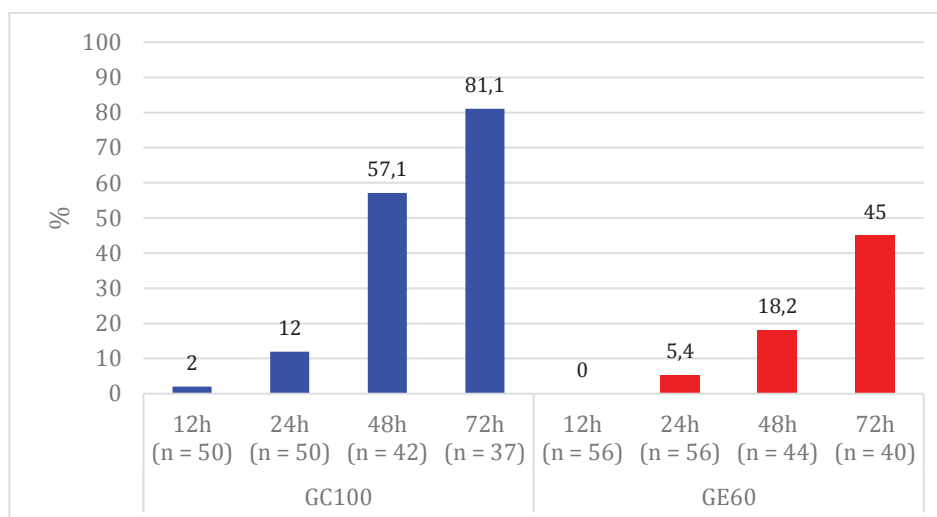
Anova de Friedman; Teste post hoc de Wilcoxon: GC¹⁰⁰: $p = 0,01$; GE⁶⁰: $p = 0,04$.

A necessidade de alteração na oferta do plano de hidratação de manutenção foi observada com mais frequência no GC¹⁰⁰ com 48 horas e 72 horas ($p < 0,001$) (Gráfico 6).

Dos pacientes que necessitaram de redução do plano de hidratação:

- 6 pacientes com 24 horas de internamento, sendo todos do GC¹⁰⁰;
- 27 pacientes com 48 horas, sendo 22 do GC¹⁰⁰ e 5 do GE⁶⁰;
- 44 pacientes com 72 horas, sendo 29 do GC¹⁰⁰ e 15 do GE⁶⁰.

GRÁFICO 6 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA NECESSIDADE DE ALTERAÇÃO DA OFERTA DE HIDRATAÇÃO DE MANUTENÇÃO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



FONTE: O autor (2019).

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson: 48 e 72h: $p < 0,001$.

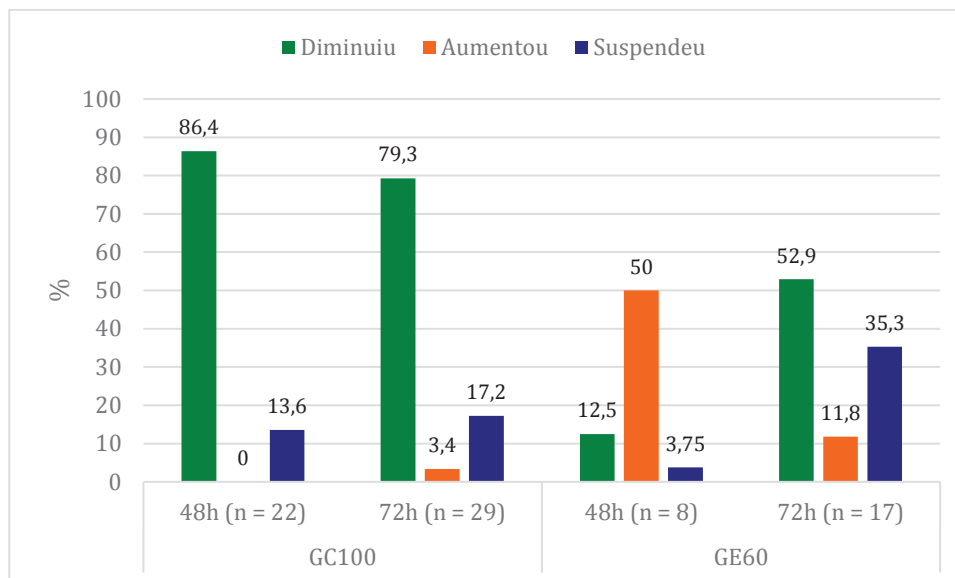
Teste de Mantel-Haenszel: GC¹⁰⁰: $p < 0,001$; GE⁶⁰: $p < 0,0,01$.

A necessidade de diminuição na oferta hídrica de manutenção foi observada com mais frequência no GC¹⁰⁰ com 48 e 72 horas ($p < 0,001$) (Gráfico 7).

No GE⁶⁰ o principal motivo para alteração da oferta hídrica de manutenção foi principalmente pelo início da administração da dieta ($p < 0,001$) (Gráfico 8).

Observou-se diminuição significativa na oferta total de hidratação de manutenção no GC¹⁰⁰ ao longo das avaliações ($p < 0,001$) (Gráfico 9).

GRÁFICO 7 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÃO DA OFERTA HÍDRICA DE MANUTENÇÃO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018

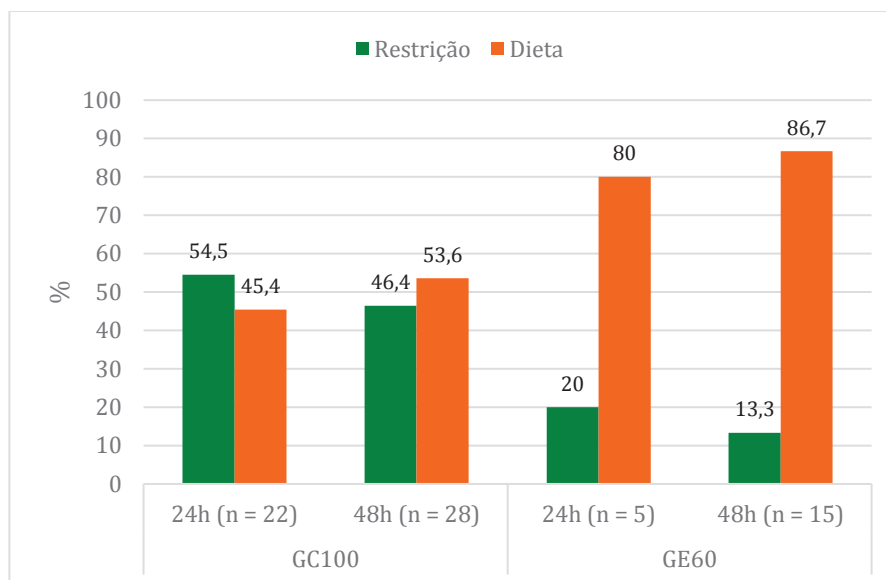


FONTE: O autor (2019).

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson: 48 e 72h: $p < 0,001$.

Teste de Mantel-Haenszel: GC¹⁰⁰: $p < 0,001$; GE⁶⁰: $p > 0,05$.

GRÁFICO 8 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA INDICAÇÃO DA NECESSIDADE DE ALTERAÇÃO DA OFERTA HÍDRICA DE MANUTENÇÃO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018

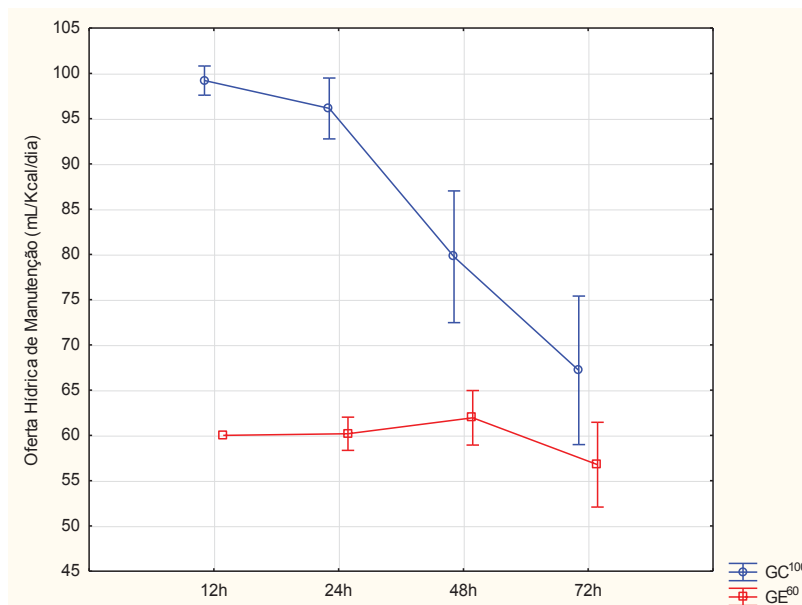


FONTE: O autor (2019).

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson: 48 e 72h: $p < 0,001$.

Teste de Mantel-Haenszel: GC¹⁰⁰: $p > 0,05$; GE⁶⁰: $p < 0,001$.

GRÁFICO 9 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DA OFERTA DE HIDRATAÇÃO DE MANUTENÇÃO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



FONTE: O autor (2019).

NOTA: Anova para medidas repetidas; Teste post hoc de Duncan.

Entre os grupos: $p < 0,001$.

GC¹⁰⁰: $p < 0,001$. GE⁶⁰: $p > 0,05$.

4.5 OFERTA HÍDRICA TOTAL

O valor máximo de oferta hídrica total infundida, no GC¹⁰⁰ com 24 horas de internamento chegou a 373 mL/Kcal/dia, com 48 horas 193 mL/Kcal/dia e com 72 horas 211 mL/Kcal/dia; no GE⁶⁰ com 24 horas de internamento chegou a 306 mL/Kcal/dia, com 48 horas 215 mL/Kcal/dia e com 72 horas 165 mL/Kcal/dia.

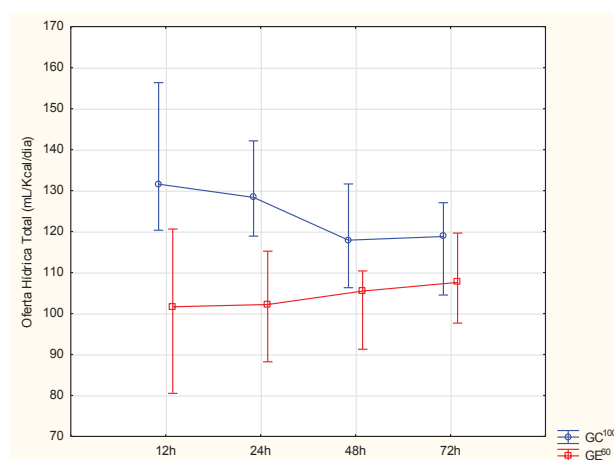
A oferta hídrica total foi maior no GC¹⁰⁰ ($p < 0,01$, $p = 0,01$ e $p = 0,02$) em todos os momentos de avaliação quando comparados com o GC⁶⁰. Observou-se diminuição da oferta hídrica total no GC¹⁰⁰ ($p = 0,03$) (Gráfico 10).

Quando analisado apenas a oferta hídrica endovenosa, observou-se diminuição significativa da oferta hídrica endovenosa (mL/Kcal) nos dois grupos, mais acentuada no GC¹⁰⁰ ($p < 0,001$ e $p = 0,01$). A oferta foi maior no GC¹⁰⁰ ($p < 0,01$, $p < 0,01$ e $p < 0,01$) (Gráfico 10).

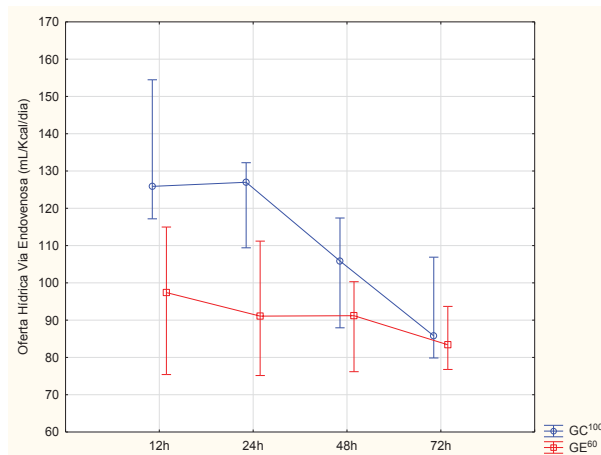
Por outro lado, ao analisar a oferta hídrica via enteral (mL/Kcal/dia), observou-se aumento da oferta nos dois grupos ($p < 0,001$) (Gráfico 10).

GRÁFICO 10 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE OFERTA HÍDRICA TOTAL, VIA ENDOVENOSA E VIA ENTERAL – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018

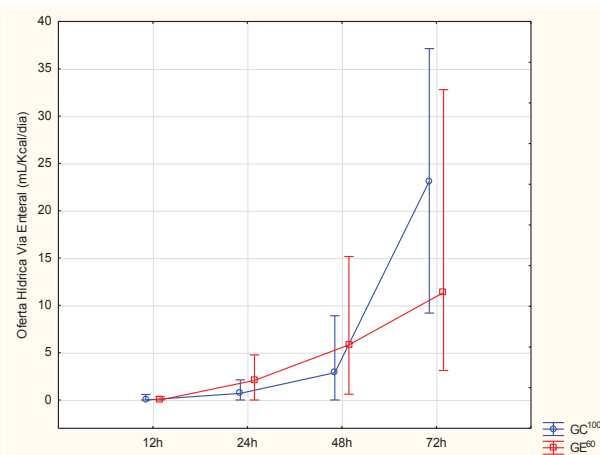
Oferta hídrica total ¹



Oferta hídrica via endovenosa ²



Oferta hídrica via enteral ³



FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹ Anova de Kruskal-Wallis; Teste post hoc de Mann-Whitney: entre os grupos: 12h: $p < 0,01$; 24h: $p < 0,01$; 48h: $p = 0,02$; 72h: $p = 0,13$. Anova de Friedman; Teste post hoc de Wilcoxon: GC¹⁰⁰: $p = 0,03$; GE⁶⁰: $p = 0,77$.

² Anova de Kruskal-Wallis; Teste post hoc de Mann-Whitney: entre os grupos: 12h: $p < 0,01$; 24h: $p < 0,01$; 48h: $p < 0,01$; 72h: $p = 0,33$. Anova de Friedman; Teste post hoc de Wilcoxon: GC¹⁰⁰: $p < 0,001$; GE⁶⁰: $p = 0,01$.

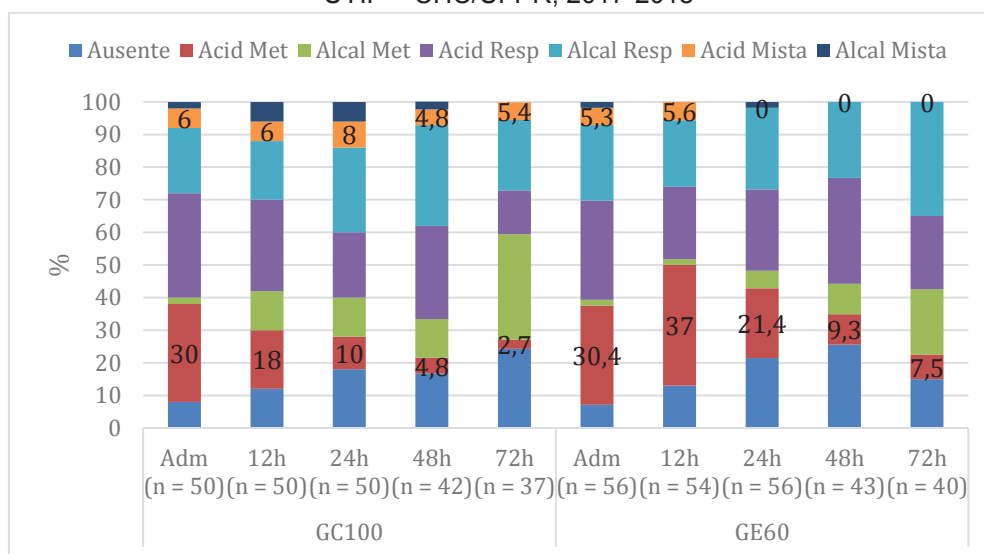
³ Anova de Kruskal-Wallis; Teste post hoc de Mann-Whitney: entre os grupos: $p > 0,05$. Anova de Friedman; Teste post hoc de Wilcoxon: GC¹⁰⁰: $p < 0,001$; GE⁶⁰: $p > 0,001$.

4.6 DISTÚRBIOS ÁCIDO-BÁSICOS

4.6.1 Frequência dos distúrbios ácido-básicos

O Gráfico 11 ilustra a distribuição de frequência dos distúrbios ácido-básicos observados. Acidose metabólica foi mais frequente no GE⁶⁰ com 24 horas, com nível de significância limítrofe. Os demais distúrbios ocorreram de forma semelhante nos dois grupos ($p > 0,05$). Considerando as variações ao longo do tempo observou-se redução significativa da frequência de acidose metabólica nos dois grupos ($p < 0,001$), aumento da acidose respiratória ($p < 0,001$) e da alcalose respiratória ($p < 0,001$) e diminuição da acidose respiratória no GC¹⁰⁰ ($p = 0,04$).

GRÁFICO 11 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS DISTÚRBIOS ACIDO-BÁSICOS
– UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



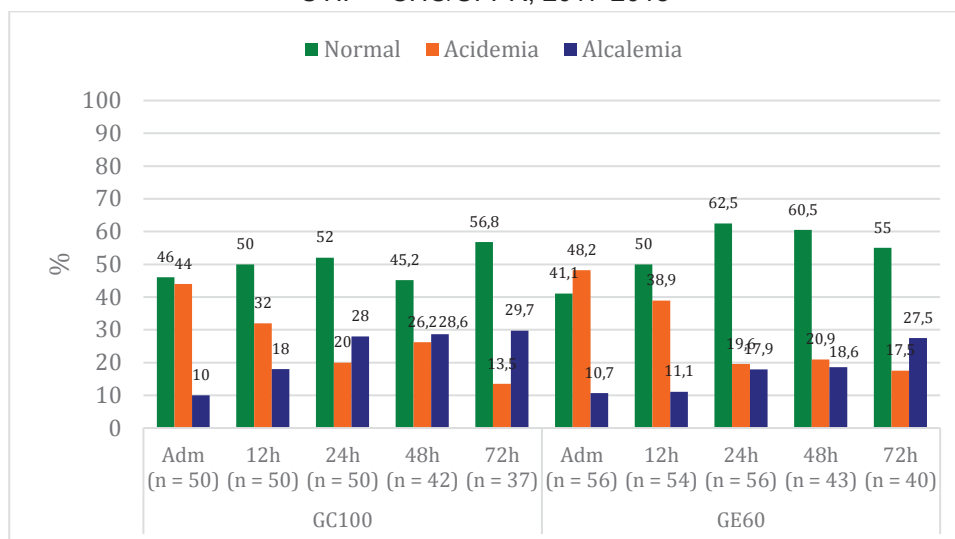
FONTE: O autor (2019).

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson – 24h: $p = 0,05$. Teste de Mante-Haenszel – GC¹⁰⁰: acidose metabólica: $p < 0,001$; acidose respiratória: $p < 0,001$; alcalose respiratória: $p = 0,04$. GE⁶⁰: acidose metabólica: $p < 0,001$; alcalose respiratória: $p < 0,001$.

4.6.2 Frequência de acidemia e alcalemia

NO GC¹⁰⁰ observou-se diminuição significativa da acidemia ao longo do tempo ($p < 0,001$) e aumento da alcalemia ($p = 0,03$). No GE⁶⁰ houve igualmente redução da acidemia ($p < 0,001$) e aumento da alcalemia em nível de significância limítrofe ($p = 0,05$) (Gráfico 12).

GRÁFICO 12 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÃO DE pH ARTERIAL – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



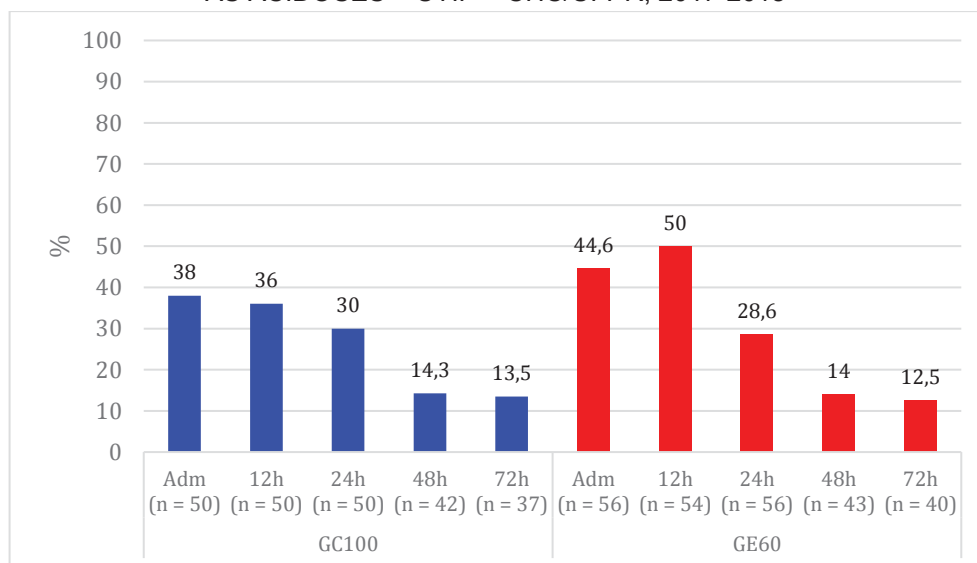
FONTE: O autor (2019).

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson: $p > 0,05$. Teste de Mante-Haenszel – GC¹⁰⁰: Acidemia: $p < 0,001$; Alcalemia: $p = 0,03$. GE⁶⁰: Acidemia: $p < 0,001$; Alcalemia: $p = 0,05$.

4.6.3 Acidose metabólica

Nos dois grupos houve redução significativa da acidose metabólica ($p < 0,001$) (Gráfico 13).

GRÁFICO 13 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE ACIDOSE METABÓLICA DENTRE AS ACIDOSES – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018

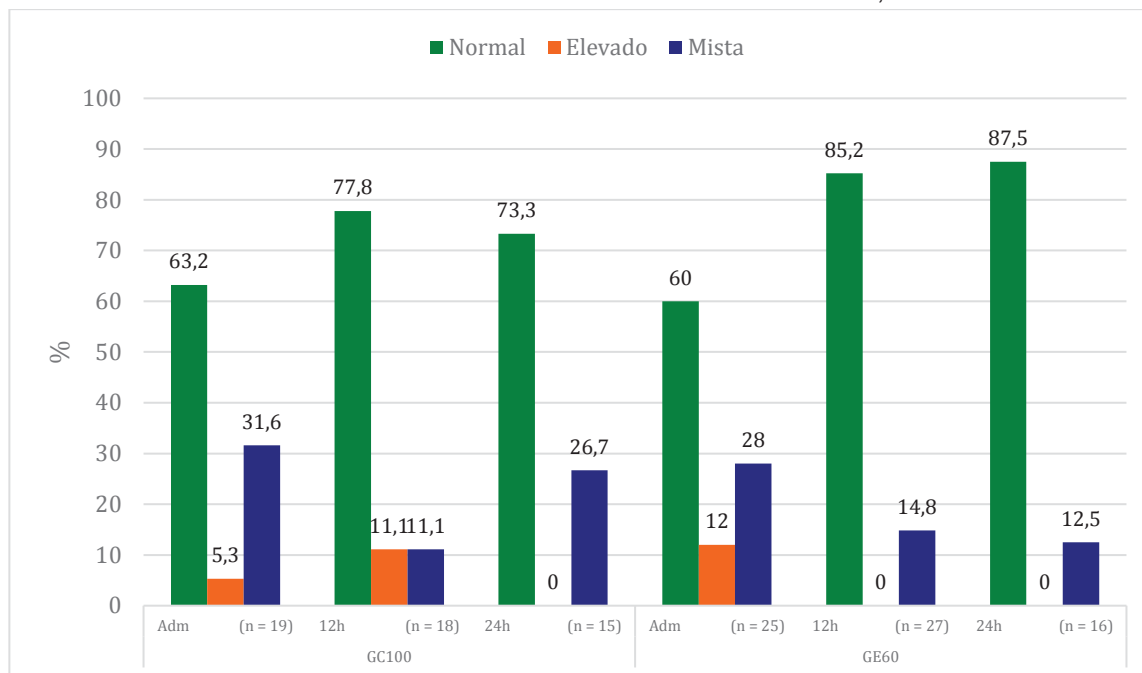


FONTE: O autor (2019).

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson: $p > 0,05$.
Teste de Mante-Haenszel – GC¹⁰⁰: $< 0,001$ GE⁶⁰: $p < 0,001$.

Houve diminuição na frequência de acidose com ânion gap elevado nos dois grupos ($p = 0,04$ e $p = 0,02$). Para a acidose metabólica de ânion gap normal e mista as frequências foram semelhantes nos dois grupos ($p > 0,05$) (Gráfico 14).

GRÁFICO 14 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DO TIPO DE ACIDOSE METABÓLICA CONFORME ÂNION GAP CORRIGIDO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



FONTE: O autor (2019).

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson: $p > 0,05$.

Teste de Mante-Haenszel – GC¹⁰⁰: $p = 0,04$ GE⁶⁰: $p = 0,02$ *a partir de 48 horas o número de casos é inferior a 10.

4.6.4 Acidose metabólica de ânion gap normal (hiperclorêmica)

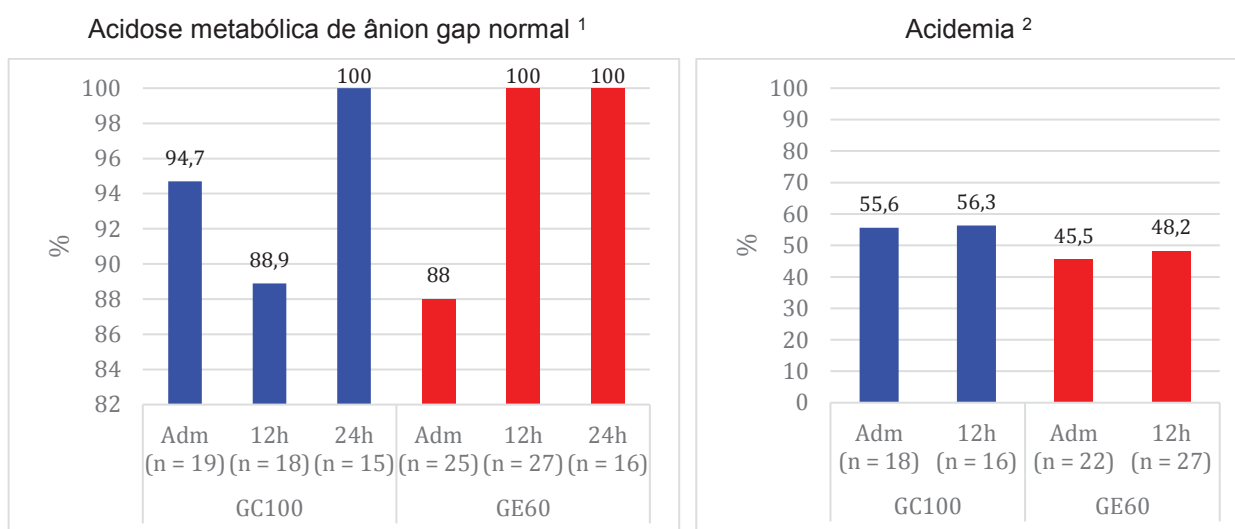
Nos dois grupos (controle e estudo), durante toda a evolução, predominou acidose metabólica com ânion gap normal dentre os pacientes com acidoses metabólicas (Gráfico 15).

Não se observou diferença estatística entre os dois grupos quando comparado a presença de acidemia, conforme pH, entre os pacientes com acidose metabólica com ânion gap normal ou mista ($p > 0,05$) (Gráfico 15).

O tempo de internamento foi significativamente maior quando na presença de acidose metabólica de ânion gap aumentado quando comparado com acidose metabólica de ânion gap normal (mediana de 7 dias, variando de 1 a 145 dias versus mediana de 3 dias, variando de 1 a 29 dias; $p = 0,01$ – Teste de Mann-Whitney).

Não se observou associação entre acidose metabólica de ânion gap normal e mortalidade (teste exato de Fisher: $p = 1,00$). Os testes foram realizados apenas com os dados de 24 horas de internamento, pois com 48 horas e 72 horas a amostra de pacientes com acidose metabólica de ânion gap normal era baixa.

GRÁFICO 15 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE ACIDOSE METABÓLICA DE ÂNION GAP NORMAL DENTRE AS ACIDOSES METABÓLICAS E FREQUÊNCIA DE ACIDEMIA – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹ Teste qui-quadrado de Pearson: $p > 0,05$. Teste de Mante-Haenszel – GC¹⁰⁰: $p > 0,05$ GE⁶⁰: $p > 0,05$ *a partir de 48 horas o número de casos é inferior a 10.

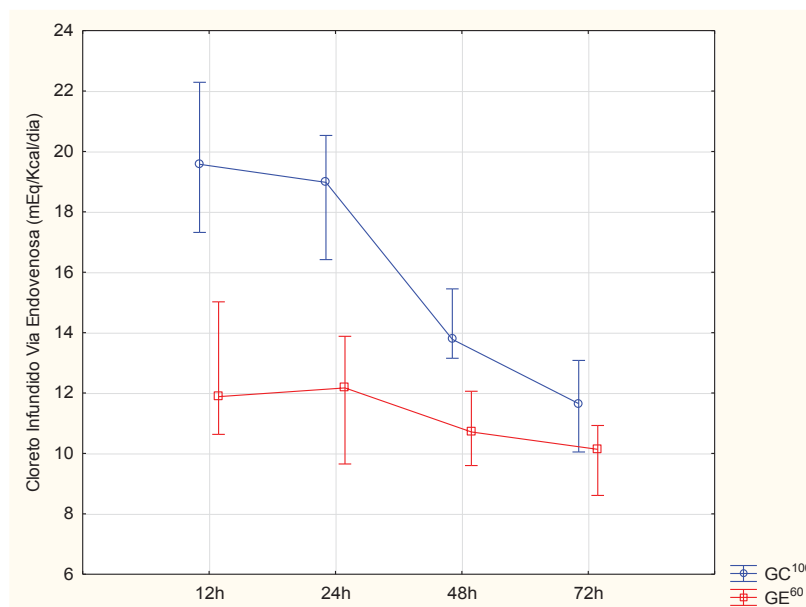
² Teste qui-quadrado de Pearson: $p > 0,05$. Teste de Mante-Haenszel – GC¹⁰⁰: $p = 0,04$ GE⁶⁰: $p = 0,02$ *a partir de 24 horas o número de casos é inferior a 10.

Ao analisar todos os pacientes que receberam solução salina isotônica, ou seja, de ambos os grupos, a frequência de acidose metabólica ânion gap normal foi de 40 pacientes (37,7%) na admissão, 43 (40,5%) com 12 horas, 31 (29,2%) com 24 horas, 12 (14,1%) com 48 horas e de 9 (11,6%) com 72 horas de internação.

4.6.5 Oferta de cloreto infundido endovenoso

Observou-se diminuição significativa na oferta de cloreto infundido endovenoso nos dois grupos ($p < 0,001$). A oferta foi maior no GC¹⁰⁰ com 12 horas, 24 horas e 48 horas ($p < 0,001$, $p < 0,001$ e $p < 0,001$) (Gráfico 16).

GRÁFICO 16 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE OFERTA DE CLORETO INFUNDIDO VIA ENDOVENOSA – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



FONTE: O autor (2019).

NOTA: Anova de Kruskal-Wallis; Teste post hoc de Mann-Whitney: entre os grupos: 12h $p < 0,001$; 24h $p < 0,001$; 48h $p < 0,001$; 72h $p = 0,19$.

Anova de Friedman;

Teste post hoc de Wilcoxon: GC¹⁰⁰ $p < 0,001$; GE⁶⁰ $p = 0,19$.

4.7 GASES SANGUÍNEOS E LACTATO

Na tabela 2 estão apresentadas os valores da gasometria arterial e lactato ao longo do internamento nos grupos GC¹⁰⁰ e GE⁶⁰. Não foi observada diferença em nenhum valor de dado gasométrico ou do lactato entre os grupos ($p > 0,05$). Da mesma forma, não se observou diferença das medidas do PaCO₂, PaO₂ e saturação de oxigênio ao longo do tempo nos dois grupos ($p > 0,05$).

No entanto notou-se elevação significativa durante a internação, nos dois grupos, do pH arterial (GC¹⁰⁰: $p < 0,001$; GE⁶⁰: $p < 0,001$), dos valores do bicarbonato arterial ($p < 0,001$) e do excesso de base ($p < 0,001$).

Observou-se diminuição significativa dos valores de lactato no GC¹⁰⁰ e GE⁶⁰ ao longo do tempo ($p < 0,001$).

TABELA 2 – DADOS DE GASOMETRIA E LACTATO ARTERIAL – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018

DADOS	GC ¹⁰⁰				GE ⁶⁰				p ^a	p ^b	p ^c
	Inicial	12h	24h	48h	72h	Inicial	12h	24h	48h	72h	
pH	7,35 + 0,08	7,37 + 0,09	7,39 + 0,11	7,40 + 0,10	7,41 + 0,07	7,33 + 0,10	7,36 + 0,08	7,38 + 0,07	7,38 + 0,09	7,41 + 0,08	> 0,05 < 0,001 ¹
P _a CO ₂ (mmHg)	40,2 + 10,6	41,2 + 10,5	40,5 + 12,8	41,4 + 10,4	41,6 + 9,8	40,7 + 15,7	40,6 + 19,1	40,4 + 16,6	43,3 + 15,4	43,3 + 21,3	> 0,05 > 0,05 ¹
P _a O ₂ (mmHg)	83,3 (41,2-243,4)	82,9 (40,7-198,5)	88,7 (40,8-165,3)	86,6 (30,0-139,0)	83,8 (31,1-175,1)	92,3 (39,4-33,3)	87,5 (40,8-374,9)	82,5 (51,9-221,0)	83,8 (40,9-51,9)	79,8 (37,2-255,1)	> 0,05 > 0,05 ²
Bic (mEq/L)	22,3 + 5,8	23,2 + 4,9	23,9 + 5,2	24,9 + 4,3	25,8 + 5,0	21,3 + 6,8	22,1 + 5,5	23,3 + 6,4	24,8 + 5,8	26,0 + 7,1	> 0,05 < 0,001 ¹
BE (mEq/L)	-2,9 (8-11,8)	-1,8 (-18,4-97,7)	0,0 (-13,9-9,2)	0,4 (-11,2-8,4)	1,0 (-7,8-10,3)	-4,8 (-22,2-21,5)	-3,6 (-12,1-13,0)	-2,1 (-9,7-24,0)	-0,9 (-10,6-21,7)	0,8 (-6,3-29,4)	> 0,05 > 0,05 ²
Sat O ₂	94,7 + 3,5	95,4 + 2,8	95,8 + 3,2	94,5 + 5,6	94,2 + 6,5	94,8 + 6,6	95,3 + 4,3	94,9 + 3,4	94,7 + 4,7	93,9 + 6,2	> 0,05 > 0,05 ¹
Lactato (mmol/L)	1,7 (0,6-5,9)	1,2 (0,5-3,2)	1,2 (0,5-3,9)	1,0 (0,6-4,0)	1,0 (0,5-5,0)	1,6 (0,7-10,1)	1,2 (0,4-4,1)	1,1 (0,6-3,7)	0,9 (0,4-2,9)	0,9 (0,4-2,7)	> 0,05 < 0,001 < 0,001 ²

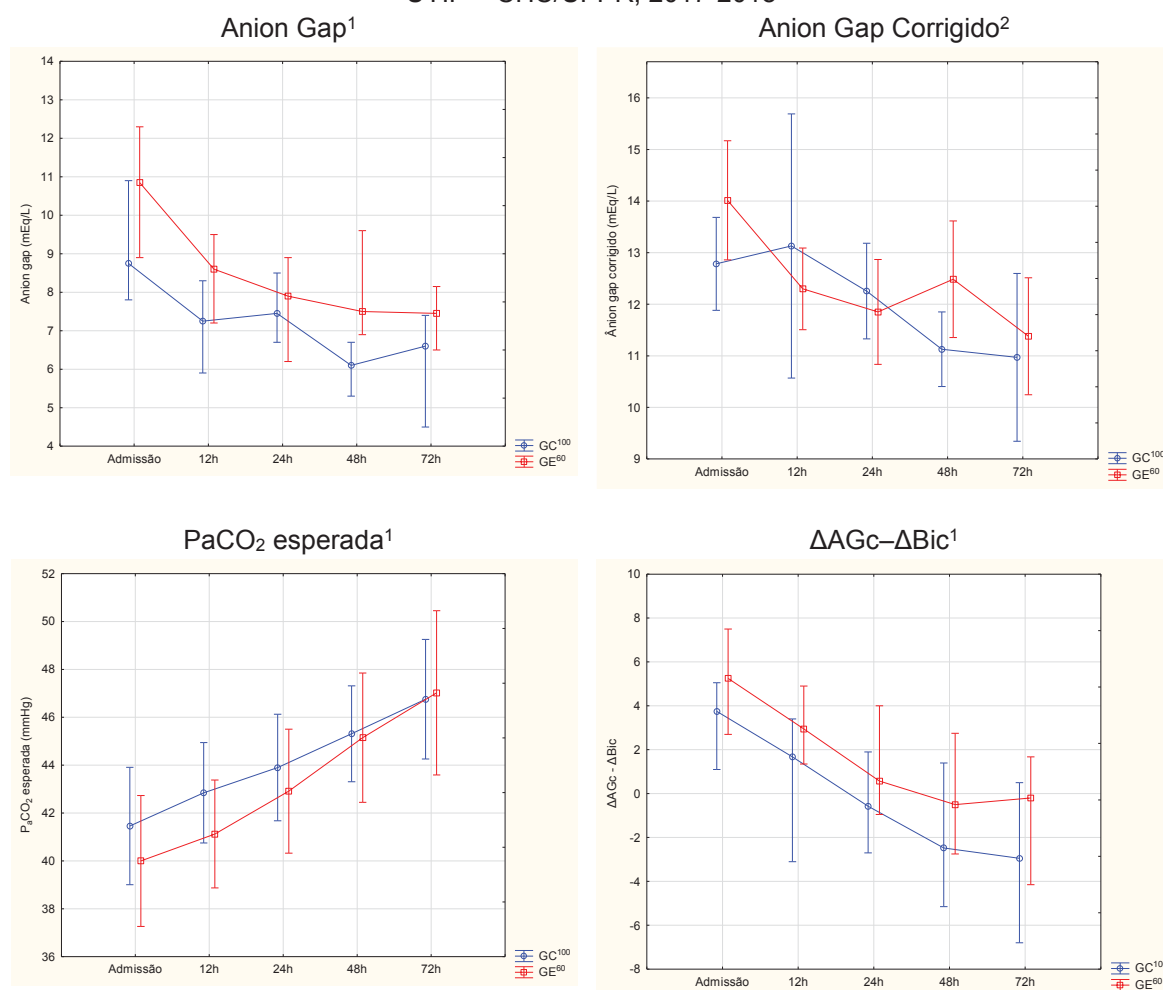
FONTE: O autor (2019).

NOTA: ^aEntre os grupos ^bGC¹⁰⁰ ao longo do tempo ^cGE⁶⁰ ao longo do tempo ¹Anova; Teste Post-hoc de Duncan; ² Anova de Friedman; Teste post hoc de Wilcoxon

4.8 FERRAMENTAS QUE AUXILIAM NO DISTÚRBIO ÁCIDO-BÁSICO

O Gráfico 17 ilustra os valores de ferramentas que auxiliam no diagnóstico do distúrbio ácido básico como PaCO_2 esperada, ânion gap, ânion gap corrigido e $\Delta\text{AGc}-\Delta\text{Bic}$.

GRÁFICO 17 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE ÂNION GAP, ÂNION GAP CORRIGIDO PaCO_2 ESPERADA, E DIFERENÇA DO DELTA AG CORRIGIDO E DELTA BICARBONATO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



FONTE: O autor (2019)

NOTA: ¹Anova para medidas repetidas, Teste post hoc de Duncan. Entre os grupos: $p > 0,05$.

GC¹⁰⁰ ao longo do tempo: $p < 0,001$. GE⁶⁰ ao longo do tempo: $p < 0,001$

²Anova para medidas repetidas, Teste post hoc de Duncan. Entre os grupos: 48h: $p = 0,04$.

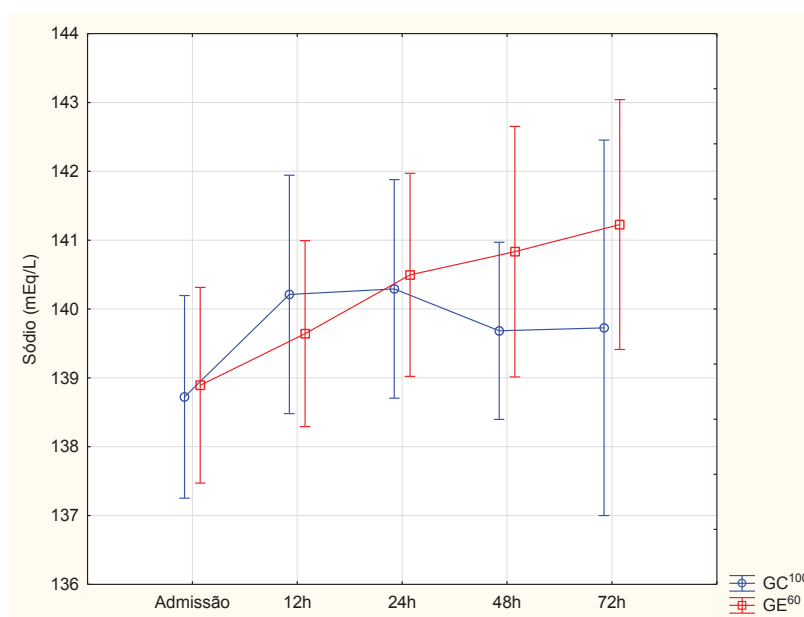
GC¹⁰⁰ ao longo do tempo: $p > 0,05$. GE⁶⁰ ao longo do tempo: $p = 0,03$.

4.9 EXAMES LABORATORIAIS

4.9.1 Sódio Sérico

O Gráfico 18 ilustra a distribuição dos valores de sódio durante a internação nos GC¹⁰⁰ e GE⁶⁰. Não se observou diferença das medidas entre os grupos em todos os momentos de avaliação ($p > 0,05$). No GC¹⁰⁰ houve elevação significativa entre a admissão e 12 horas ($p = 0,02$) com posterior manutenção dos valores. No GE⁶⁰ houve aumento significativo entre a admissão e demais momentos de avaliação ($p < 0,001$).

GRÁFICO 18 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE SÓDIO SÉRICO – UTIP –
CHC/UFPR, 2017-2018



FONTE: O autor (2019).

NOTA: Anova para medidas repetidas, Teste post hoc de Duncan.

Entre os grupos: $p > 0,05$.

GC¹⁰⁰: entre admissão e 12 horas: $p = 0,02$.

GE⁶⁰ ao longo do tempo: $p < 0,001$.

A Tabela 3 ilustra os valores de mediana, mínimo e máximo de toda amostra e dos pacientes com hiponatremia e com hipernatremia. Quando avaliado todos os pacientes do estudo, houve uma aumento da frequência de hipernatremia entre admissão e 48 horas ($p = 0,03$).

TABELA 3 – MEDIANA, MÍNIMA E MÁXIMO DE SÓDIO SÉRICO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018

GRUPOS	ADMISSÃO	12H	24H	48H	72H
Todos	138,9 (119,5-164,4)	139,4 (117,2-165,2)	139,7 (115,1-159,8)	140,0 (124,7-154,6)	139,4 (130,8-179,7)
Hiponatremia ¹	133,6 (119,5-134,8)	132,5 (117,2-134,3)	133,9 (115,1-134,9)	133,8 (124,7-134,9)	132,9 (130,8-134,2)
Hipernatremia ²	148,9 (146,4-164,4)	148,9 (145,2-165,2)	147,5 (145,3-159,8)	146,2 (145,2-154,6)	147,5 (145,1-179,7)

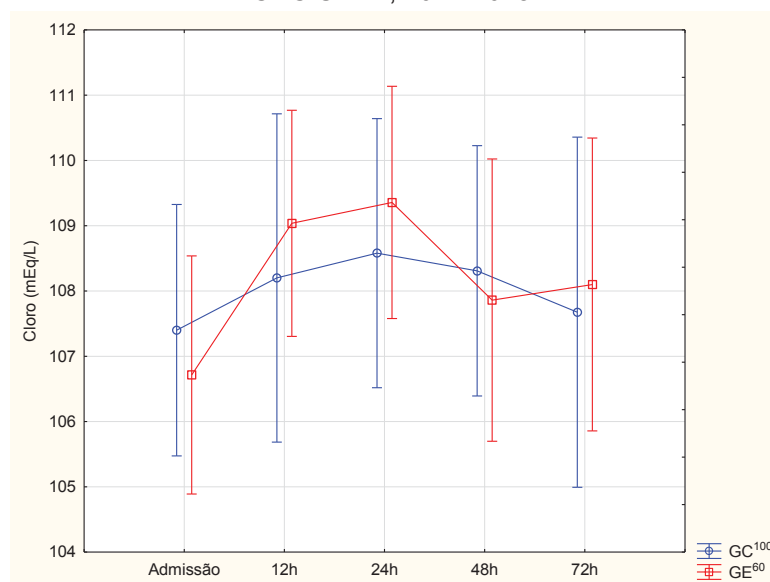
FONTE: O autor (2019).

NOTA: Valores de sódio sérico em mEq/L. ¹ Hiponatremia = sódio sérico abaixo de 135 mEq/L. ² Hipernatremia = sódio sérico acima de 145 mEq/L.

4.9.2 Cloreto Sérico

O Gráfico 19 ilustra a distribuição dos valores de cloreto sérico durante a internação nos GC¹⁰⁰ e GE⁶⁰. Não se observou diferença das medidas entre os grupos em todos os momentos de avaliação ($p > 0,05$). No GC¹⁰⁰ não se observou modificação significativa dos valores ao longo do tempo, mas no GE⁶⁰ houve aumento significativo entre a admissão e demais momentos de avaliação ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,03$; $p = 0,06$).

GRÁFICO 19 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE CLORETO SÉRICO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018



FONTE: O autor (2019).

NOTA: Anova para medidas repetidas, Teste post hoc de Duncan. Entre os grupos: $p > 0,05$. GC¹⁰⁰ ao longo do tempo: $p > 0,05$. GE⁶⁰ ao longo do tempo: admissão: $p < 0,001$; 12h: $p < 0,001$; 24h: $p = 0,03$; 48h: $p = 0,06$.

A Tabela 4 ilustra os valores de mediana, mínimo e máximo dos pacientes com hipercloremia.

TABELA 4 – MEDIANA, MÍNIMA E MÁXIMO DE CLORETO SÉRICO – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018

GRUPOS	ADMISSÃO	12H	24H	48H	72H
Todos	107,5 (87-134)	109 (77-132)	109 (85-130)	108 (92-123)	107 (89-137)
Hipercloremia	111 (108-134)	111 (108-132)	112 (108-130)	112 (108-123)	111 (108-137)

FONTE: O autor (2019).

NOTA: Valores de cloreto séricos em mEq/L. Hipercloremia = cloreto sérico acima de 107 mEq/L.

A Tabela 5 ilustra a frequência de hiponatremia, hipernatremia e hipercloremia séricos ao longo do internamento. Houve aumento da frequência de hipercloremia da admissão para 12 horas com nível de significância limítrofe ($p = 0,08$).

TABELA 5 – FREQUÊNCIA DE HIPONATREMIA, HIPERNATREMIA E HIPERCLOREMIA SÉRICOS – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018

GRUPOS	ADMISSÃO (n=106)	12H (n=104)	24H (n=106)	48H (n=85)	72H (n=77)
Hiponatremia	19 (17,9%)	8 (7,6%)	10 (9,4%)	11 (12,9%)	10 (12,9%)
Hipernatremia	6 (5,6%)	11 (10,5%)	16 (15,0%)	17 (20%)*	12 (15,5%)
Hipercloremia	53 (50%)	65 (62,5%)**	61 (57,5%)	45 (52,9%)	38 (43,3%)

FONTE: O autor (2019).

NOTA: Valores de sódio e cloreto séricos em mEq/L. ¹Hiponatremia = sódio sérico abaixo de 135 mEq/L. ²Hipernatremia = sódio sérico acima de 145 mEq/L. ³Hipercloremia = cloreto sérico acima de 107 mEq/L.

*Teste de Mantel-Haenszel: $p = 0,03$ ao longo do tempo.

**Teste de Mantel-Haenszel: $p = 0,08$ ao longo do tempo.

4.9.2 Outros exames séricos laboratoriais

Na Tabela 6 estão apresentados os valores de potássio, cálcio, magnésio, fósforo, albumina, glicose, ureia e creatinina séricos durante a internação entre os grupos.

Observou-se diferença dos valores de potássio e cálcio entre os grupos com 12 horas ($p = 0,01$). Não se observou diferença de ambas as medidas no GC¹⁰⁰ e GE⁶⁰ ao longo do tempo ($p > 0,05$).

TABELA 6 – DADOS BIOQUÍMICOS – UTIP – CHC/UJFPR, 2017-2018

DADOS	GC ¹⁰⁰					GE ⁶⁰					p ^a	p ^b	p ^c
	Inicial	12h	24h	48h	72h	Inicial	12h	24h	48h	72h			
Potássio (mEq/L)	4,0 ± 0,6	3,9 ± 0,5	3,9 ± 0,5	4,0 ± 0,5	3,9 ± 0,4	4,0 ± 0,7	4,1 ± 0,6	4,0 ± 0,6	4,0 ± 0,5	3,9 ± 0,5	0,01	> 0,05	> 0,05 ¹
Cálcio (mg/dL)	4,3 ± 0,7	4,3 ± 0,7	4,5 ± 0,6	4,5 ± 0,7	4,0 ± 0,7	4,4 ± 1,0	4,6 ± 0,7	4,4 ± 0,7	4,5 ± 0,7	4,3 ± 0,8	0,02	> 0,05	> 0,05 ¹
Magnésio (mg/dL)	2,3 ± 0,4	2,1 ± 0,4	2,0 ± 0,3	2,0 ± 0,3	1,9 ± 0,3	2,2 ± 0,3	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,3	2,0 ± 0,3	2,0 ± 0,3	0,01	< 0,001	< 0,001 ¹
Fósforo (mg/dL)	4,0 ± 1,1	3,8 ± 1,1	3,5 ± 1,1	3,5 ± 1,1	3,7 ± 0,7	4,4 ± 1,3	4,0 ± 1,1	3,8 ± 1,2	3,7 ± 1,0	3,7 ± 1,1	> 0,05	< 0,001	< 0,001 ¹
Albumina (g/dL)	2,9 ± 0,6	2,7 ± 0,5	2,6 ± 0,5	2,5 ± 0,5	2,5 ± 0,6	3,1 ± 0,5	2,9 ± 0,5	2,8 ± 0,4	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,4	0,01	< 0,001	< 0,001 ¹
Glicose (mg/dL)	100,0 (9-240)	107,5 (56-297)	108,0 (66-240)	102,0 (56-170)	95,0 (58-156)	116,5 (45-325)	99,0 (55-262)	102,5 (71-283)	101,0 (72-150)	94,5 (48-338)	0,01	< 0,01	0,02 ²
Uréia (mg/dL)	17 (2-148)	13 (2-101)	11,5 (2-73)	10,0 (2-43)	10,0 (2-47)	18,0 (4-124)	15,0 (4-61)	12,0 (3-61)	10,0 (2-52)	12,0 (3-41)	> 0,05	< 0,001	< 0,001 ²
Creatinina (mg/dL)	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	> 0,05	< 0,001	< 0,001 ¹

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ^aEntre os grupos ^bGC¹⁰⁰ ao longo do tempo ^cGE⁶⁰ ao longo do tempo ¹Anova; Teste Post-hoc de Duncan; ² Anova de Friedman; Teste post hoc de Wilcoxon.

Somente com 24 horas a medida de magnésio foi significativamente superior no GE⁶⁰ ($p = 0,01$). Nos dois grupos observou-se diminuição significativa dos valores a partir da admissão ($p < 0,001$).

Não se observou diferença nos valores de fósforo entre os grupos ($p > 0,05$). No GC¹⁰⁰ e no GE⁶⁰ houve diminuição significativa da medida entre a admissão e 24 horas ($p < 0,001$).

Os valores da albumina foram significativamente superiores no GE⁶⁰ até 24 horas de evolução ($p = 0,01$). Nos dois grupos observou-se diminuição significativa dos valores de albumina da admissão para 12 horas de evolução ($p < 0,001$).

Somente na admissão foi observada glicemia superior no GE⁶⁰ ($p = 0,01$).

Não se observou diferença das medidas de ureia e creatinina entre os grupos ($p > 0,05$). Observou-se diminuição significativa de ambos os valores no GC¹⁰⁰ e no GE⁶⁰ ao longo do tempo ($p < 0,001$).

4.9.2 Exames laboratoriais urinários

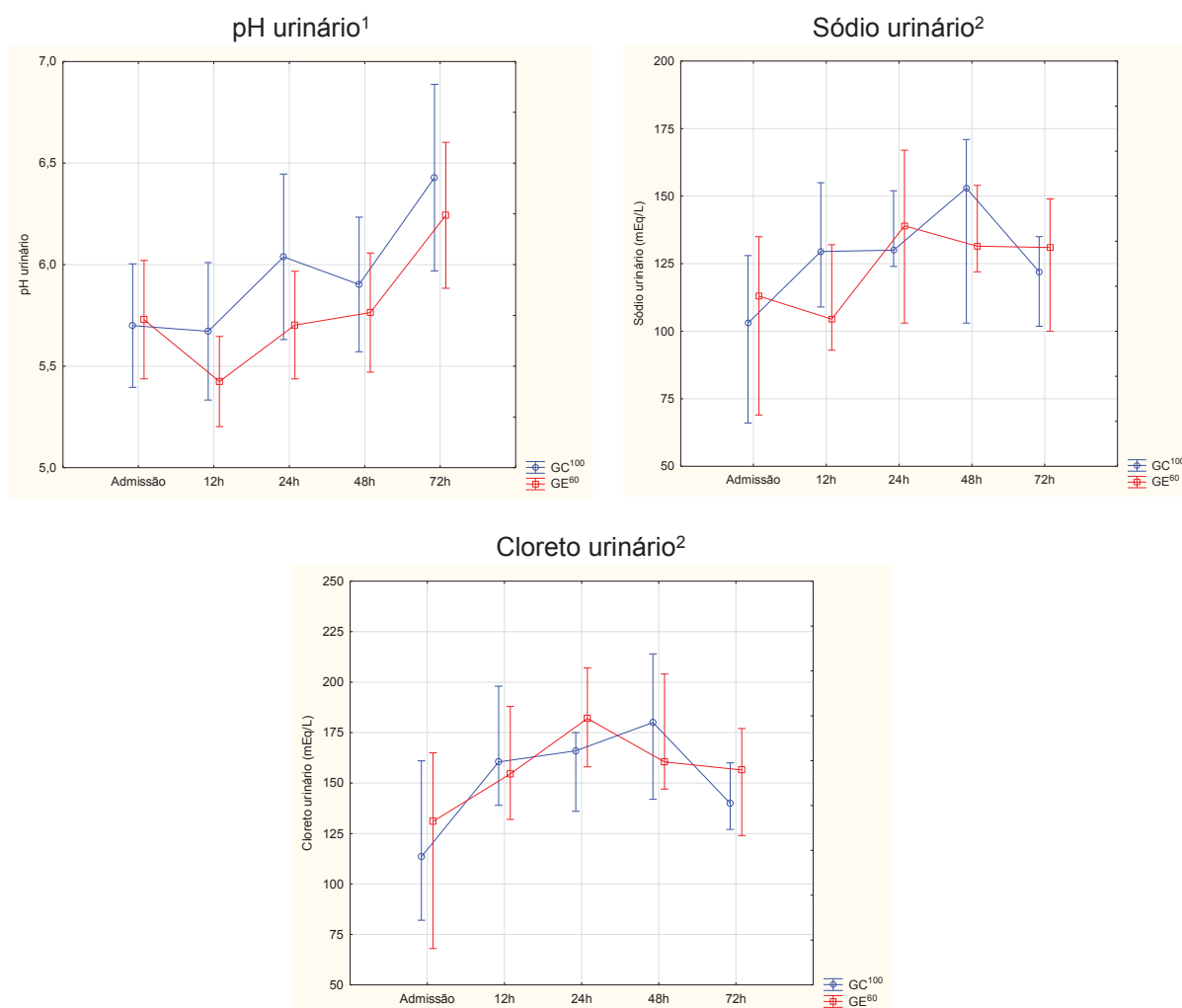
Observou-se elevação do pH urinário nos dois grupos ($p < 0,01$), sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$) (Gráfico 20).

Não se observou variação significativa do sódio e cloreto urinários nos dois grupos ($p > 0,05$) (Gráfico 20).

4.10 CONDUTAS GERAIS

Na Tabela 7 estão apresentadas as condutas gerais realizadas e incluem frequência de depleção do espaço extracelular e a frequência de correção da mesma, expansão volêmica, infusão de albumina e frequência do uso de diurético. Em nenhum destes foi observado diferença estatística significativa entre os grupos ($p > 0,05$).

GRÁFICO 20 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE pH, SÓDIO E CLORETO URINÁRIOS – UTIP
– CHC/UFPR, 2017-2018



FONTE: O autor (2019).

NOTA: ¹Anova para medidas repetidas; Teste post hoc de Duncan. Entre os grupos: $p > 0,05$.

GC¹⁰⁰: $p < 0,01$. GE⁶⁰: $p < 0,01$.

²Anova de Kruskal-Wallis; Teste post hoc de Mann-Whitney: $p > 0,05$.

Anova de Friedman; Teste post hoc de Wilcoxon: GC¹⁰⁰: $p > 0,05$; GE⁶⁰: $p > 0,05$.

TABELA 7 – CONDUTAS GERAIS – UTIP – CHC/UFPR, 2017-2018

DADOS	GC ¹⁰⁰				GE ⁶⁰				p ^a	p ^b	p ^c
	12h	24h	48h	72h	12h	24h	48h	72h			
DEEC	24 (48,0%)	28 (56,0%)	2 (4,8%)	4 (10,8%)	27 (48,2%)	30 (53,6%)	5 (11,4%)	3 (7,5%)	< 0,001 ¹	< 0,001 ²	< 0,001 ²
Correção da DEEC	25 (50,0%)	29 (58,0%)	2 (4,8%)	4 (10,8%)	27 (48,2%)	30 (53,6%)	5 (11,4%)	3 (7,5%)	< 0,001 ¹	< 0,001 ²	< 0,001 ²
Expansão											
Volêmica (mL/Kg)	---	20,2 (10-50)	20,7 (10-50)	14,3 (10-38)	---	20,0 (9,4-88)	27,4 (9,6-88)	22,2 (9,5-40)	> 0,05 ³	> 0,05 ⁴	> 0,05 ⁴
Infusão Albumina	1 (2,0%)	4 (8,0%)	8 (19,0%)	4 (10,8%)	1 (1,8%)	3 (5,4%)	6 (13,6%)	2 (5,0%)	> 0,05 ¹	> 0,05 ²	> 0,05 ²
Diurese (mL/Kcal/h)	2,8 (0,3-9,6)	3,0 (0,9-8,2)	4,1 (1,6-10,2)	3,9 (1,1-8,7)	2,3 (0,0-12,3)	2,5 (0,5-9,6)	3,1 (0,6-6,8)	3,7 (1,3-6,6)	0,03 ^{3*}	0,01 ⁴	0,04 ⁴
Infusão diurético	8 (16,0%)	13 (26,0%)	12 (28,6%)	7 (18,9%)	2 (3,6%)	5 (8,9%)	10 (22,7%)	7 (17,5%)	> 0,05 ¹	> 0,05 ²	> 0,05 ²

FONTE: O autor (2019).

NOTA: ^aEntre os grupos ^bGC¹⁰⁰ ao longo do tempo ^cGE⁶⁰ ao longo do tempo ¹Teste qui-quadrado de Pearson ²Teste de Mantel-Haenszel ³Anova de Kruskal-Wallis, teste post-hoc de Mann-Whitney ⁴Anova de Friedman, Teste post-hoc de Wilcoxon *48 horas.

4.11 VENTILAÇÃO MECÂNICA E RELAÇÃO $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

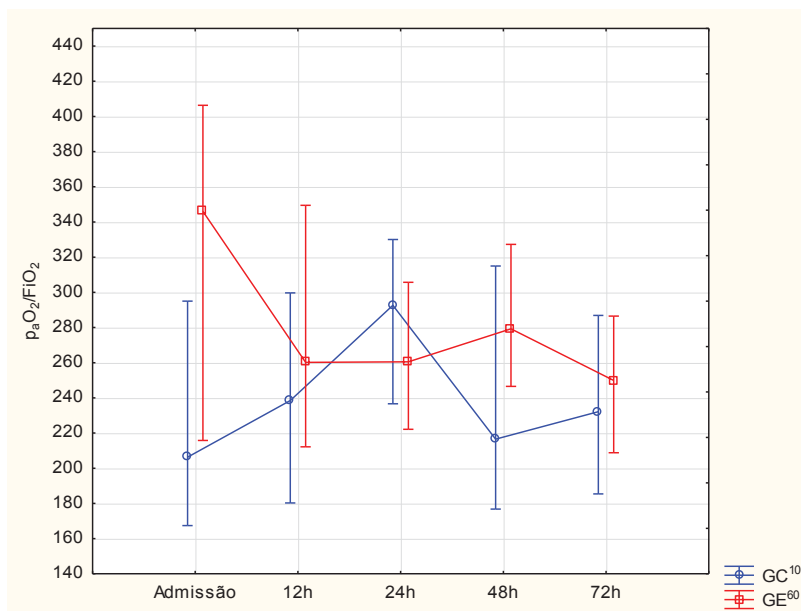
4.11.1 Ventilação mecânica

No GC^{100} , 27 pacientes (54,0%) necessitaram de VM na admissão e a mediana de permanência foi de 6,5 dias (1 – 60 dias). No GE^{60} , 25 (44,6%) necessitaram de VM na admissão com uma mediana foi de 9 dias (1 – 35). Não houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,20$).

4.11.2 Relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Não se observou variação significativa da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ nos dois grupos ao longo do tempo ($p > 0,05$), nem diferença entre os grupos nos momentos avaliados ($p > 0,05$) (Gráfico 21).

GRÁFICO 21 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DA RELAÇÃO $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – UTIP –
CHC/UFPR, 2017-2018



FONTE: O autor (2019).

NOTA: Anova de Kruskal-Wallis; Teste post hoc de Mann-Whitney: $p > 0,05$.

Anova de Friedman; Teste post hoc de Wilcoxon: GC^{100} : $p > 0,05$; GE^{60} : $p > 0,05$.

5 DISCUSSÃO

A terapia hídrica endovenosa é uma conduta terapêutica comum na UTIP. Apesar de ser considerada simples, já que necessita apenas de um acesso venoso e uma solução, quando realizada adequadamente, a terapia hídrica é complexa e está longe de ser uma conduta terapêutica simples (VINCENT, 2019).

Há mais de 60 anos, Holliday e Segar definiram a necessidade hídrica diária de manutenção em pediatria por meio de cálculos do gasto energético de crianças saudáveis. Todavia, sabe-se que diversos mecanismos alteram a produção e excreção de água em crianças criticamente doentes, e, atualmente, há muita discussão sobre os desfechos desfavoráveis da sobrecarga de fluido acumulado em pacientes criticamente doentes, tanto adultos como pediátricos. (KETHARANATHAN et al., 2014; CHEN et al., 2016; Li et al., 2016; GRANADO; METHA et al., 2016; LOPES; PIVA, 2017; RAINA et al., 2018; SAMADAR et al., 2018; VINCENT, 2019)

Na literatura em algumas situações como por exemplo no paciente com choque séptico, é necessária a infusão de grande quantidade de volume na fase de ressuscitação, para manter a perfusão tecidual adequada. Entretanto, tem-se observado que a sobrecarga de fluido acumulado precoce (primeiras 24 horas) acima de 5% tem levado a desfechos desfavoráveis, como aumento do tempo de ventilação mecânica, piora dos índices de oxigenação, maior tempo de internação em UTIP, maior necessidade de terapia de substituição renal e maior mortalidade (LI et al., 2016; RAINA et al., 2018).

É importante diferenciar as fases de terapia hídrica (fase de ressuscitação, de titulação, de manutenção e de convalescença) para poder adequar a melhor oferta em cada situação. Diversos autores recentes discutem a necessidade de restrição hídrica na fase de manutenção em pacientes criticamente doentes, após o término da fase de ressuscitação volêmica (CHOOG; BOHN, 2007; MALBRAIN et al., 2014; NICE GUIDELINE, 2015; GRANADO; METHA, 2016; WALD, 2016; MCNAB, 2016; FELD et al., 2018; SAMADDAR et al., 2018; VINCENT, 2019).

Este ensaio clínico controlado e randomizado que compara a taxa de oferta hídrica de manutenção restrita com a preconizada, há mais de 60 anos, por Holliday e Segar e sua relação com a sobrecarga de fluidos acumulada em crianças criticamente doentes é, possivelmente, um dos primeiros no Brasil.

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

As características gerais da amostra, como idade, sexo, tempo de internação, desfecho, indicação de internação, grupo diagnóstico, escore de mortalidade *PIM 2* e peso foram semelhantes entre os grupos controle e estudo.

Quase metade dos pacientes de ambos os grupos tiveram indicação de internação na UTIP – CHC/UFPR por problemas respiratórios. Sabe-se que crianças com distúrbios respiratórios, principalmente em ventilação mecânica, são mais propensas à sobrecarga de fluido acumulado, devido à menor perda hídrica insensível pela umidificação, durante o suporte ventilatório (SAMADDAR et al., 2018; LOPES; PIVA, 2018). Além disso, órgãos com alta densidade capilar, como o pulmão, estão mais propícios à sobrecarga hídrica (KETHARANATHAN et al., 2014; ILGELSE et al., 2017; LOPES; PIVA, 2017).

As condutas gerais realizadas e que poderiam alterar o desfecho, como reposição de depleção extracelular, expansão hídrica com solução salina isotônica, infusão de albumina e uso de diuréticos foram semelhantes entre os dois grupos.

Desta forma, compreende-se que os grupos foram homogêneos nas suas características gerais e, também, nas condutas gerais que poderiam alterar o desfecho, sendo, portanto, passíveis de comparação.

5.2 SOBRECARGA DE FLUIDO ACUMULADO

Nas primeiras 24 horas, a reposição da depleção extracelular e a oferta hídrica de expansão volêmica foram mais frequentes. Constatou-se sobrecarga de fluido acumulado maior, neste período, em ambos os grupos, com diminuição ao longo da internação. Este fato também é demonstrado na literatura, devido à fase de ressuscitação volêmica, onde é realizada uma oferta hídrica maior para que seja restaurada a perfusão tecidual e, desta forma, minimizar os danos em órgãos alvos (FELD et al., 2018; VINCENT, 2019). A elevação da diurese nos dois grupos, após 48 horas, também pode estar relacionada a uma menor sobrecarga de fluido acumulado após 24 horas internação.

O objetivo inicial do estudo era manter a oferta hídrica de manutenção do grupo controle em 100 mL/Kcal/dia e a do grupo estudo em 60 mL/Kcal/dia, por 72 horas. Porém, no decorrer da pesquisa, foi observado que muitas crianças

apresentavam balanço hídrico positivo e edema periorbitário e/ou dorso de mãos e pés, e, também, em algumas situações, notou-se oferta hídrica total (oferta de manutenção mais hemoderivados, medicação e dieta) exorbitante, chegando ao pico máximo de 373 mL/Kcal/dia, nas primeiras 24 horas. Devido a essas duas situações, tanto por indícios de sobrecarga hídrica clínica e/ou pela oferta hídrica total muito alta, para não expor os pacientes ao risco da sobrecarga, foi realizado o ajuste da oferta de manutenção.

Foi observada redução significativa na oferta hídrica de manutenção no CG¹⁰⁰ após 24 horas de internação, principalmente para evitar sobrecarga hídrica. Já no GE⁶⁰ o motivo principal de redução do plano de hidratação foi a necessidade de iniciar dieta. Possivelmente por esse motivo não houve diferença estatística de sobrecarga de fluido acumulado entre os grupos.

A frequência de balanço hídrico positivo em ambos os grupos pode ser indício de que a oferta hídrica recomendada por Holliday e Segar, em 1957, seja realmente alta, pois crianças criticamente doentes possuem maior produção de água endógena e de hormônio antidiurético e menor excreção renal de líquidos do que crianças saudáveis (BRIASSOULIS; VENKATARAMAN; THOMPSON, 2000; CHOONG; BOHN, 2007; FELD et al., 2018).

Não houve diferença na frequência da porcentagem de sobrecarga de fluido acumulado entre os grupos. Porém, é importante salientar que no GC¹⁰⁰ em torno de 11% dos pacientes tiveram uma %SFA acima de 10% a partir de 24 horas, dois pacientes acima de 15% de %SFA com 24 horas de internação e com 72 horas um paciente com %SFA de 17%. No GE⁶⁰ não foram encontrados valores acima de 10% após 24 horas e, em nenhum momento, valores de sobrecarga acima de 15%.

Chen et al. (2014), Li et al. (2016) e Raina et al. (2018) demonstraram que valores de sobrecarga acima de 5% estão relacionados a desfechos desfavoráveis e sugerem que valores de %SFA acima de 10% são indicativos de terapia de substituição renal.

Valores de %SFA acima de 15% são muito críticos e elevam ainda mais o tempo de ventilação e de internamento, além de tornar os indivíduos mais vulneráveis à lesão renal aguda, e têm sido apontados como fatores independentes para mortalidade (KETHARANATHAN et al., 2014; CHEN et al., 2016; Li et al., 2016; GRANADO; METHA et al., 2016; LOPES; PIVA, 2017; SAMADAR et al., 2018).

Ao comparar a %SFA precoce (24 horas de internamento) menor que 5% e acima de 5% não foi constatada diferença em relação à mortalidade, diferentemente de alguns estudos como Chen et al. (2016) e Li et al. (2016). Da mesma forma, diferentemente do estudo de Raina et al. (2018), não se observou diferença no tempo de ventilação mecânica entre pacientes com %SFA abaixo e acima de 5%. Com relação ao tempo de internação na UTIP, foi maior nos pacientes que tinham %SFA acima de 5%, concordando com a literatura (ARIKAN et al., 2012; SINITSKY et al., 2015; RAINA et al., 2018; SAMADDAR et al., 2018).

A oferta hídrica total, que inclui não só o plano de hidratação de manutenção, mas também as medicações e, por vezes, a oferta hídrica enteral, teve como mediana 115 a 135 mL/Kcal/dia no GC¹⁰⁰ e entre 100 a 110 mL/Kcal/dia no GE⁶⁰. Ou seja, conforme discutido por alguns autores, o volume real ofertado de hidratação pode ser muito acima do plano básico de hidratação de manutenção, pois também inclui as medicações como drogas vasoativas, antimicrobianos, hemoderivados, sedativos e analgésicos, por vezes ofertando volumes excessivos (MCNAB, 2016; ALOBAIDI et al., 2017; DÍAZ et al., 2018; VINCENT, 2019).

Em ambos os grupos, atingiu-se valores de oferta hídrica total muito acima do recomendado. Não chamou atenção uma oferta hídrica muito acima da recomendação hídrica de manutenção no primeiro dia de internação, já que neste período, por vezes, são infundidos fluidos para expansão volêmica. Em contrapartida, foi alarmante observar que, com 72 horas de internamento, registrou-se oferta hídrica total extremamente alta em ambos os grupos. Isso indica como é importante individualizar, avaliar as condições clínicas dependendo de cada momento da internação na UTIP e calcular o volume total ofertado antes de calcular o plano de hidratação de manutenção. Não existe, assim, um volume padrão de plano de hidratação de manutenção para todos os pacientes pediátricos criticamente doentes.

Apenas com 72 horas de internamento foi observado um aumento da oferta enteral em ambos os grupos. Embora não estivesse em nossos objetivos avaliar a introdução de dieta enteral precoce, foi possível identificar a necessidade de revisar as condutas da unidade com relação ao início da dieta. A introdução da dieta enteral precoce (primeiras 48 horas), dentre outros benefícios, reduz a necessidade de plano de hidratação de manutenção, é prioritário e indicador de qualidade (MEHTA et al., 2017; DÍAZ et al., 2018).

5.3 HIPERNATREMIA E HIPERCLOREMIA SÉRICAS

5.3.1 Hipernatremia sérica

A presença de hipernatremia, quando utilizada solução salina isotônica como fluido de manutenção, é incomum (FELD et al. 2015; MCNAB; 2016; CHONG; MCNAB, 2015; ALMEIDA et al., 2015; NICE GUIDELINE, 2015). McNab, em 2015, comparou a frequência de hipernatremia entre os grupos que receberam soluções hipotônicas e isotônicas e encontrou 6% de hipernatremia no primeiro grupo e 4% no segundo, sem diferença significativa ($n = 641$). Digiovanni et al. (2019), na mesma UTIP em que foi realizado o presente estudo, em 2011, em estudo prospectivo, randomizado, tipo caso-controle, comparando terapia hídrica de manutenção com fluido hipotônico e com fluido isotônico, também não demonstraram evidência de hipernatremia.

Nesta pesquisa, assim como na literatura, a frequência de desenvolvimento de hipernatremia com o uso de solução salina isotônica na terapia hídrica de manutenção foi baixa. Chegou ao pico máximo de 20% com 48 horas de internação, sendo que, neste momento, apenas 3 pacientes apresentaram valor de sódio sérico acima de 150 mEq/L, chegando ao pico máximo de 156,3 mEq/L. Dentre todas as medidas no decorrer da internação, apenas 3 pacientes apresentaram sódio sérico acima de 160 mEq/L, e apenas um com valor muito acima do normal, que chegou a 179,7 mEq/L. Este paciente pertencia ao grupo pós-operatório da neurocirurgia e seu distúrbio de sódio estava possivelmente relacionado à doença de base.

As medianas dos valores de sódio sérico permaneceram dentro da normalidade em todos os momentos analisados. Ocorreu elevação dos valores de sódio sérico em ambos os grupos da admissão para os demais momentos. Isso ocorreu devido ao aporte de sódio infundido na solução salina isotônica ser maior que o nível sérico. A monitorização frequente dos níveis séricos de sódio do paciente submetido à terapia hídrica de manutenção é importante.

Ao avaliar o sódio urinário, a mediana ficou dentro da normalidade, porém em níveis superiores. Quando é realizada a infusão de alto aporte de sódio, ocorre o que alguns autores chamam de processo de dessalinização, quando o sódio

excessivo é eliminado na urina, mantendo dessa forma equilíbrio do sódio sérico (CHOONG; BOHN, 2007).

5.3.2 Hipercloremia sérica

A frequência de hipercloremia, na admissão, estava em torno de 50% e houve aumento da frequência com 12 horas de internação, com nível de significância limítrofe. Níveis elevados de cloreto sérico na admissão estão mais provavelmente associados à compensação de baixos valores de bicarbonato do que à própria infusão de cloreto. Neste momento, a infusão de cloreto ainda não havia sido iniciada na UTIP, em contrapartida os dados de infusão de solução salina isotônica antes do internação também não foram passíveis de registro.

O cloreto sérico permaneceu com mediana no limite superior da normalidade ou superiores à normalidade em ambos os grupos. Se o cloreto infundido fosse volume dependente, como descrevem alguns autores como Soussi et al. e Correa et al., deveria ser encontrado valores mais elevados de cloreto sérico no GC¹⁰⁰. No entanto, na maior parte dos momentos analisados, os níveis de cloreto sérico do GE⁶⁰ foram superiores.

Os níveis elevados de cloreto sérico podem ter sido causados por infusão de cloreto e/ou também pela compensação dos níveis mais baixos de bicarbonato. Ao avaliar resultados do bicarbonato sérico, foram observados valores de medianas menores na admissão, tendo um aumento significativo em ambos os grupos na evolução do internamento.

Não está claro na literatura se os efeitos colaterais das soluções com alto teor de cloreto são devidos à própria hipercloremia ou à acidose metabólica de ânion gap normal (SOUSSI et al., 2016; CORREA et al., 2016; FELD et al., 2018). Novos estudos são necessários para avaliar se há repercussão clínica da hipercloremia sérica.

5.4 ACIDOSE METABÓLICA DE ÂNION GAP NORMAL

Na literatura, a acidose metabólica é uma alteração acido-básica frequente com manifestações inespecíficas e pode ocorrer como parte do quadro clínico de várias doenças. Embora ocorra de forma prevalente em qualquer grupo etário e com

frequência semelhante em ambos os sexos, não há dados disponíveis relatando a sua real frequência em crianças criticamente doentes (HUANG, 2015).

Acreditava-se que a acidose metabólica de ânion gap aumentado era o tipo de acidose metabólica mais comum. Entretanto, alguns estudos têm demonstrado que a acidose metabólica de ânion gap normal parece ser mais frequente, principalmente na UTIP (KRAUT; KURTZ, 2015). Um estudo observacional, realizado por Brill et al. (2002), com 75 pacientes admitidos em UTI cirúrgica, identificou-se 49,3% de acidose metabólica de ânion gap normal, enquanto os demais pacientes apresentaram acidose de ânion gap misto (normal e elevado) ou de ânion gap elevado. Apesar de quase metade dos pacientes com acidose metabólica apresentarem acidose metabólica de ânion gap normal, o estudo de Brill et al. não registrou associação com aumento da mortalidade.

Nesta pesquisa, a acidose metabólica foi um distúrbio ácido-básico frequente nas primeiras 24 horas, com redução significativa nos dois grupos na evolução do internamento. Entre os grupos, os distúrbios ácido-básicos ocorreram de forma semelhante, exceto com 24 horas, quando a acidose metabólica foi mais frequente no GE⁶⁰, embora com nível de significância limítrofe.

Pode-se afirmar que a acidose metabólica de ânion gap normal, quando avaliados todos os pacientes de ambos os grupos, diminuiu significativamente após 48 horas. Ou seja, mesmo que a solução salina isotônica na terapia hídrica de manutenção cause acidose metabólica de ânion gap normal, a frequência foi muito baixa após 48 horas e 72 horas, sendo 14,1% e 11,6%, respectivamente.

Muitas vezes os distúrbios ácido-básicos estão compensados e, com isso, apesar do distúrbio, o pH se mantém dentro da normalidade (7,35 a 7,45). Por isso, foi analisada a presença de acidemia (pH < 7,35) e alcalemia (pH > 7,45). Foi observado acidemia (de causa metabólica ou respiratória) mais presente nas primeiras 12 horas de internamento em ambos os grupos, com diminuição ao longo do tempo e, de forma contrária, a alcalemia (metabólica ou respiratória) apresentou aumento no decorrer do internamento nos dois grupos. Com a melhora do distúrbio causal (acidose), passa a predominar o mecanismo de compensação (pulmonar ou renal), determinando pH alcalino.

É importante calcular o ânion gap para auxiliar a identificação das causas de acidose metabólica e definir seu tratamento. Foi utilizado o ânion gap corrigido, pois nos pacientes criticamente doentes geralmente o nível sérico de albumina diminui.

Nesta pesquisa, em ambos os grupos os valores de albumina sérica encontrados estavam baixos, conforme descrito na literatura (BEREND et al., 2014; ANDRADE et al. 2015; SEIFTER; CHANG, 2017).

Nesta casuística, ao classificar acidose metabólica conforme o ânion gap corrigido, a acidose metabólica mais frequente foi de ânion gap normal, seguida de acidose metabólica de ânion gap misto (normal e elevado) e, por último, de ânion gap elevado. Este dado corrobora com alguns estudos, como o realizado por Brill et al. (2002). Deve ser lembrado que algumas situações clínicas entraram nos critérios de exclusão, como cetoacidose diabética, portanto a frequência de acidose metabólica de ânion normal desta pesquisa não demonstra a frequência de todos os tipos de indicação de internação da UTIP. Não houve diferença entre os grupos (controle e estudo) de acidose metabólica, conforme ânion gap corrigido.

É descrito na literatura que a solução salina isotônica, quando infundida em grandes volumes durante fase de ressuscitação hídrica, está associada à acidose metabólica de ânion gap normal. Isso ocorre devido à quantidade de cloreto na solução salina isotônica ser supra-fisiológica (156 mEq/L), enquanto o valor sérico do cloreto varia entre 98 a 106 mEq/L. (ROQUILLY et al., 2013; BEREND et al., 2014; HAREN; ZACHAROWSKI, 2014; CHONG; MCNAB, 2015; SOUSSI et al., 2016).

Em contrapartida, ainda se discute na literatura se o uso de solução salina isotônica utilizada como terapia hídrica de manutenção acarreta este tipo de acidose. A acidose metabólica de ânion gap normal ou hiperclorêmica pode ocorrer por duas situações: ou por perda de bicarbonato (renal ou intestinal), e com isso aumenta-se a reabsorção de cloreto pelo túbulo renal para compensar a eletroneutralidade; ou por infusão excessiva de cloreto e, desta forma, eliminando-se bicarbonato via renal, também como mecanismo de compensação da eletroneutralidade (SEIFER; CHANG, 2017; HAMILTON et al., YEUNG, 2018).

Saber se a acidose metabólica de ânion gap normal é causada pela infusão de solução salina isotônica como fluido de manutenção é muito difícil, porque toda acidose metabólica de ânion gap normal tem cloreto aumentado, visto que, mesmo sem grandes infusões de cloreto, apenas por apresentar um bicarbonato sérico reduzido, já há aumento de cloreto sérico pelo mecanismo de compensação da eletroneutralidade.

Além disso, nas primeiras 24 horas, também foram realizadas expansões e correções de depleção extracelular com solução salina isotônica, e neste período foi observado maior número de pacientes com acidose metabólica de ânion gap normal. Pode-se pensar, desta forma, que o distúrbio pode ser ocasionado pelo uso de solução salina isotônica de ressuscitação, associação esta já definida na literatura atual (SOUSSI et al., 2016; CORREA; CAVALCANTI; ASSUNÇÃO, 2016).

Uma observação da pesquisa que contraria a hipótese da acidose metabólica de ânion gap normal ser causada por solução salina isotônica é a oferta de cloreto infundido ser significativamente menor no GE⁶⁰, enquanto a acidose metabólica de ânion gap normal teve frequência semelhante entre os grupos. Seria esperado nesta situação mais acidose metabólica de ânion gap normal no GC¹⁰⁰, já que foi infundido cloreto em níveis superiores quando comparado ao GE⁶⁰.

Em que pese a acidose metabólica de ânion gap normal ser o distúrbio mais frequente entre as acidoses metabólicas, apenas cerca de 50% destes pacientes apresentaram acidemia nas primeiras 12 horas de internação. Acima deste período, a presença de acidemia ocorreu poucos pacientes (menor que 10). Quer dizer, mesmo que esse tipo de distúrbio fosse causado pelo uso de solução salina isotônica como terapia hídrica de manutenção, uma quantidade muito pequena apresentou acidemia.

Ao avaliar os exames urinários, a mediana do pH urinário permaneceu dentro do limite de normalidade com elevação significativa em ambos os grupos. Poder-se-ia dizer que a maior infusão de cloreto endovenoso fez com que o bicarbonato fosse eliminado em maior quantidade pela urina, no entanto quando os níveis de pH estavam mais básicos havia muito pouco pacientes com acidose metabólica de ânion gap normal. Além do que, níveis de cloreto urinário bem acima do normal foram encontrados em todos os períodos de coleta. Portanto, apesar de ter sido infundida oferta suprafisiológica de cloreto na solução salina isotônica, os rins compensaram esse aporte.

A repercussão da acidose metabólica de ânion gap normal foi avaliada com 24 horas de internamento. Não se avaliou com 48 ou 72 horas, pois o número de pacientes era pequeno. Não houve associação de acidose metabólica de ânion gap normal com mortalidade e foi observado que o tempo de internamento na UTIP foi significativamente maior nos pacientes com acidose metabólica de ânion gap aumentado.

Como é destacado por Vincent (2019), embora a administração de fluidos em pacientes criticamente doentes seja uma intervenção comum, está longe de ser simples se for realizada corretamente. Determinar o tipo ideal e a quantidade de fluido para cada paciente em qualquer momento específico em seu curso de UTI é, na verdade, bastante complexo.

Pode-se afirmar que o uso de solução salina isotônica como fluido de manutenção continua sendo a terapia hídrica de manutenção empírica mais indicada. Continua incerto o papel da solução salina isotônica na terapia hídrica de manutenção como causa de acidose metabólica de ânion gap normal.

Não parece ser boa norma a padronização; portanto, não existe uma mesma solução a ser administrada aos pacientes que possa atender a todas as circunstâncias. Há necessidade de se realizar ajustes na administração para cada paciente. Assim mesmo há a possibilidade de infusão para mais ou para menos, tanto de água quanto eletrólitos. Como se diz em medicina, cada caso é um caso. Felizmente para os profissionais envolvidos, se não houver problemas com os rins, eles comumente colaborarão para realizar os ajustes necessários.

5.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Não há neste estudo informações da terapêutica e volumes infundidos antes da admissão na UTIP. Essa é uma limitação, pois sabe-se que a solução salina isotônica utilizada como expansor está relacionada à acidose metabólica de ânion gap normal pela infusão suprafisiológica de cloreto. Foi observado no estudo que metade das crianças apresentavam este tipo de acidose metabólica já na admissão, mas com a falta desta informação anterior à admissão não temos como afirmar as possíveis causas deste distúrbio ácido-básico.

Não foi possível obter o peso nos diferentes horários analisados. Esse dado poderia ter auxiliado no diagnóstico de excesso de fluido e, desta forma, na decisão da redução do plano de hidratação de manutenção.

5.6 CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO

É importante a monitorização frequente e individualizada dos pacientes de forma clínica e laboratorial, já que não existe valor exato do volume ideal na terapia

hídrica de manutenção para todas as crianças criticamente doentes. Deve ser levada em consideração a doença de base, o estado atual no momento da prescrição da hidratação, os exames laboratoriais e o volume de outras medicações infundidas para que se possa definir a melhor terapia hídrica de manutenção. Uma mesma criança, em momentos diferentes, pode necessitar de um aporte ou mesmo de um tipo de solução diferente, mesmo sabendo que empiricamente a solução isotônica é a solução mais segura para terapia hídrica de manutenção. É necessário monitorizar a oferta hídrica total e implantar de forma sistemática o cálculo da sobrecarga de fluido acumulado na rotina da UTIP.

A relação do aporte supra-fisiológico de cloreto com a solução salina isotônica e a acidose metabólica de ânion gap normal é também outra discussão atual. Tem-se conhecimento que a solução salina isotônica quando utilizada como expansor pode causar acidose metabólica de ânion gap normal (hiperclorêmica), porém não se sabe se existe a mesma relação desta solução quando utilizada na terapia hídrica de manutenção.

Recomenda-se, com esta pesquisa, iniciar a terapia hídrica de manutenção em crianças criticamente doentes com oferta de 60 mL/Kcal/dia, ressaltando a importância da monitorização com dados clínicos, laboratoriais e do cálculo de %SFA para realizar o ajuste diário.

6 CONCLUSÃO

A solução salina com taxa de infusão de 60 mL/Kcal/dia como manutenção hídrica diária dos pacientes criticamente enfermos admitidos na UTIP – CHC/UFPR não determinou diferença estatisticamente significativa quanto à sobrecarga de fluido acumulado, quando comparada à taxa de infusão de solução salina isotônica de 100 ml/Kcal/dia. Entretanto, ressalta-se que foi realizado o ajuste da oferta de manutenção para não expor os pacientes ao risco de sobrecarga.

A hipernatremia ocorreu em até 20% dos pacientes que receberam solução salina isotônica em todos os momentos avaliados sem repercussão clínica.

A frequência de hiperclorêmia ocorreu em torno de metade dos casos durante todos os horários analisados.

A acidose metabólica de ânion gap normal (hiperclorêmica) ocorreu em 40% dos pacientes nas primeiras 24 horas de internamento.

Não foi observada associação de acidose metabólica de ânion gap normal (hiperclorêmica) com aumento no tempo de internação na UTIP ou com aumento da mortalidade.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, H. I. et al. The effect of NaCl 0.9% and NaCl 0.45% on sodium, chloride, and acid-base balance in a PICU population. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 5, p. 499-505, 2015.

ALobaIDI R. et al. Associations Between Fluid Balance and Outcomes in Critically Ill Children: A Protocol for a Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Pediatrics**, v. 172, n. 3, p. 257-268, mar. 2018.

ANDRADE O. V. B.; GHIZONI L.; TROSTER E. J. Acidose metabólica. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Pediatria; PIVA J. P.; CARVALHO W. B.; organizadores. **PROTIPED Programa de Atualização em Terapia Intensiva**: Ciclo 7. Porto Alegre: Artmed Panamericana, v. 1, p. 11-60, 2015.

ARIKAN A. A. et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 13, n. 3, p. 253-258, 2012.

AWAD S.; ALLISON S. P.; LOBO D. N. The history of 0,9% saline. **Clinical Nutrition**, v. 27, p. 179-188, 2008.

BEREND K.; VRIES A. P. J.; GANS R. O. B. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. **New England Journal of Medicine**, v. 371, p. 1434-1445, 2014.

BRIASSOULIS G.; VENKATARAMAN S.; THOMPSON, A. E. Energy expenditure in critically ill children. **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 4, p. 1166–1172, 2000.

BRILL S. A. et al. Base deficit does not predict mortality when secondary to hyperchloremic acidosis. **Shock**, v. 17, n. 6, p. 459-462, jun. 2002.

CARMODY J. B.; NORWOOD V. F. A clinical approach to paediatric acid-base disorders. **Postgraduate Medical Journal**, v. 88, p. 143-151, 2012.

CARMODY J. B.; NORWOOD V. F. Paediatric acid-base disorders: a case-based review of procedures and pitfalls. **Paediatrics Child Health**, v. 18, n. 1, p. 29-32, 2013.

CHEN J. et al. Association of fluid accumulation with clinical outcomes in critically ill children with severe sepsis. **Journal Plos One**, v. 11, n. 7, p. e0160093, jul. 2016.

CHOONG K.; BOHN D. Maintenance parenteral fluids in the critically ill child. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 2, p. 3-10, 2007.

CHOONG K.; MCNAB S. IV fluid choices in children: have we found the solution? **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 91, p. 407-409, 2015.

CORREA T. D.; CAVALCANTI A. B.; ASSUNÇÃO M. S. C. Cristaloides balanceados para ressuscitação do choque séptico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, n. 4, p. 463-471, 2016.

CORTES D. O.; BONOR A. R.; VINCENT J. L. Isotonic crystalloid solutions: a structured review of the literature. **British Journal of Anaesthesia**, v. 112, n. 6, p. 968–981, 2014.

DÍAZ F. et al. Implementation of preemptive fluid strategy as a bundle to prevent fluid overload in children with acute respiratory distress syndrome and sepsis. **BMC Pediatrics**, v. 18, p. 207, 2018.

DIGIOVANNI M. et al. Complicações relacionadas ao uso de soluções hipotônicas e isotônicas. **Revista Médica do Paraná**, Curitiba, v.1, jan./jun. 2019.

FELD L. G. et al. Clinical practice guideline: maintenance intravenous fluids in children. **Pediatrics**. v. 142, n. 6, p. e20183083, 2018.

GOLDSTEIN S. J. et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. **Pediatrics**, v. 107, n. 6, p. 1309-1312, jun. 2001.

GRANADO R. C. D.; MEHTA R. L. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. **BMC Nephrology**, v. 17, p. 109, 2016.

HAMILTON P. K. et al. Understanding acid-base disorders. **Ulster Medical Journal**, v. 86, n. 3, p. 161-166, 2017.

HAREN F. V.; ZACHAROWSKI K. What's new in volume therapy in the intensive care unit? **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 28, p. 275-283, 2014.

HOLLIDAY M.A., WILLIAM E. S. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. **Pediatrics**, 1957; 19:823-832.

HUANG L. H. Pediatric metabolic acidosis. In: CORDEN T. (Ed.). **Medscape**, jan. 06, 2015. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/906440-overview>>. Acesso em: 30 maio 2018.

INGELSE S. A. et al. Early fluid overload prolongs mechanical ventilation in children with viral-lower respiratory tract disease. **Pediatric Critical Care Medicine**, 2017.

KETHARANATHAN N. et al. Fluid overload in a south african pediatric intensive care unit. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 60, n. 6, p. 428-433, 2014.

KAMEL G. Chloride. In: STAROS E. B (Ed.). **Medscape**, 2014.

KRAUT J. A.; KURTZ I. Treatment of acute non-anion gap metabolic acidosis. **Clinical Kidney Journal**, v. 8, n. 1, p. 93–99, feb. 2015.

LI Y. et al. Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children. **European Journal of Pediatrics**, v. 175, p. 39-48, 2016.

LOPES C. L. S.; PIVA J. P. Manejo do excesso de volume hídrico em pacientes submetidos à ventilação mecânica. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Pediatria; PIVA J. P.; CARVALHO W. B.; organizadores. **PROTIPED Programa de Atualização em Terapia Intensiva Pediátrica: Ciclo 9**. Porto Alegre: Artmed Panamericana, v. 1, p. 63-81, 2017.

LOPES C. L. S.; PIVA J. P. Sobrecarga hídrica em crianças submetidas à ventilação mecânica. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 29, n. 3, p. 346-353, 2017.

MALBRAIN M. L. N. G. et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. **Anaesthesiology Intensive Therapy**, v. 46, n. 5, p. 361–380, 2014.

MASEVICIUS F. D.; DUBIN, A. Has Stewart approach improved our ability to diagnose acid-base disorders in critically ill patients? **World Journal Critical Care Medicine**, v. 4, n. 1, p. 62-70, 2015.

MATSUMOTO T. Balanço acidobásico na criança com alteração respiratória. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Pediatria; Piva JP, Carvalho WB, organizadores. **PROTIPED Programa de Atualização em Terapia Intensiva Pediátrica: Ciclo 10**. Porto Alegre: Artmed Panamericana, v. 2, p. 11-50, 2018.

MCNAB S. et al. 140 mmol/L of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): a randomised controlled double-blind trial. **Lancet**, v. 385, p. 1190-1197, 2015.

MCNAB S. Intravenous maintenance fluid therapy in children. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 52, p. 137-140, 2016.

MEHTA M. M. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. **Journal Of Parenteral And Enteral Nutrition**, v. 41, p. 706-742, 2017.

MORITZ M. L.; AYUS J. C. Maintenance intravenous fluids in acutely ill patients. **New England Journal Medicine**, v. 373, p. 1350-1360, 2015.

NICE GUIDELINE. Intravenous fluid therapy in children and Young people in hospital. **National Institute for Health and Care Excellence** (UK), London, dez. 2015. Disponível em <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng29>>. Acesso em: 30 fevereiro 2019.

QUINN A. Metabolic acidosis in emergency medicine. In: KHARDORI R. (Ed). **Medscape**, out. 05, 2018. Disponível

em: <<https://emedicine.medscape.com/article/768268-medication>>. Acesso em: 30 fevereiro 2019.

RAINA R. et al. Fluid overload in critically ill children. **Frontiers Pediatrics**, v. 6, p. 306, 2018.

ROQUILLY A. et al. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study. **Critical Care**, v. 17, p. 77, 2013.

SAMADDAR S. et al. Association of fluid overload with mortality in critically-ill mechanically ventilated children. **Indian Pediatrics**, v. 55, p. 957-963, 2018.

SEIFTER J. L.; CHANG H. Y. Disorders of acid-base balance: new perspectives. **Kidney Disease (Basel)**, v. 2, n. 4, p. 170-186, 2017.

SINITSKY L. et al. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 16, n. 3, p. 205-209, 2015.

SLATER A.; SHANN F.; PEARSON G. PIM 2: a revised version of the paediatric index of mortality. **Intensive Care Medicine**, v. 29, p. 278-285, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Guia Prático de Atualização: Diarréia aguda: diagnóstico e tratamento**. São Paulo, n.1, mar, 2017. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/03/Guia-Pratico-Diarreia-Aguda.pdf>. Acesso em: 22 de junho de 2019.

SOUSSI S. et al. Chloride toxicity in critically ill patients: What's the evidence? **Anaesthesia Critical Care e Pain Medicine**, v. 36, n. 2, p. 125-130, 2016.

SUTAWAN I. B. R.; WATI D. K.; SUPARYATHA I. B. G. Association of fluid overload with mortality in pediatric intensive care unit. **Critical Care Shock**, v. 19, n. 1, p. 8-13, 2016.

VINCENT J. L.; PINSKY M. R. We should avoid the term "fluid overload". **Critical Care**, v. 22, p. 214, 2018.

VINCENT J. L. Fluid management in the critically ill. **Kidney International**, mar. 04, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.047>>. Acesso em: 15 de abril de 2019.

WALD E. L. et al. Fluid management: pharmacologic and renal replacement therapies. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 17, p. 257-265, 2016.

YEUNG S. C. J. Hyperchloremic Acidosis. In: ROMESH K (Ed.). **Medscape**. 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS

NOME:

DN:

GENERO:

DATA DE INTERNAÇÃO HC:

DATA DE INTERNAÇÃO UTIP:

DATA DE ALTA UTIP:

MOTIVO DE INTERNAMENTO:

Dx DE INTERNAMENTO:

GRUPO Dx:

PIN:

REGISTRO:

IDADE:

OFERTA PB:

TEMPO DE INTERNAMENTO:

DESFECHO (ALTA OU ÓBITO):

PESO ADMISSÃO:

KCAL:

M2:

DATA	1.1	1.2	2	3	4
NA					
K					
CLORETO					
ALBUMINA					
CALCIO IÔNICO					
MG					
P					
GLICEMIA					
UR					
CR					
LACTATO					
GASO ARTERIAL					
PH					
PCO2					
PO2					
BIC					
BE					
SAT					
PCO2 ESPERADO					
AG					
AGc					
DELTA [AG]/[BIC]					
TIPO AM					

NOME:	REGISTRO:				
	1.1	1.2	2	3	4
DATA:					
OHT					
OHT EV					
OHT VO					
CL INF (MEQ/KCAL/DIA)					
NA INF (MEQ/KCAL/DIA)					
EXPANSÕES (ML/KG)					
DEEC					
CORREÇÃO DEEC					
INFUSÃO DE BIC EV VOLUME					
ALBUMINA EV VOLUME					
BH EV ENTRADA					
BH EV SAÍDA					
DIURESE					
BH					
FLUIDO EV OVERLOAD					
PESO EV DIARIO					
TEMPO EV DE VM					
VM					
PEEP					
RELAÇÃO EV PaO2/FIO2					
URINA					
PH					
NA					
K					
CLORETO					
DU					

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Dra. Mariana Digiovanni, Prof. Dr. José Eduardo Carreiro e Dra. Adriana Koliski, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando crianças internadas na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas – UFPR a participar de um estudo intitulado Avaliação da Utilização de Soro Isotônico nos Pacientes Admitidos na Terapia Intensiva Pediátrica. Este soro do estudo é usado para manter as crianças hidratadas quando não é possível, pelas condições clínicas, receber dieta e líquidos pela boca. O soro é utilizado rotineiramente desde 2012. Nós queremos investigar se a quantidade de soro está adequada e se há complicações relacionadas ao uso desta solução. Para avaliar isso, serão divididos dois grupos que receberam o mesmo soro, um grupo receberá mais volume (conduta de rotina do setor) e outro receberá menos.

O objetivo desta pesquisa é ver se a quantidade de soro que estamos dando as crianças que internam na UTI Pediátrica é adequado e se existe complicações relacionadas a esse tipo de soro.

Caso a criança participe da pesquisa, será utilizado dados do sangue e da urina colhidos como rotina na unidade. A rotina da UTI Pediátrica, quanto aos exames de sangue, é colher duas vezes no primeiro dia, conforme a gravidade, e, a partir do segundo dia, colher uma vez ao dia. Além disso, serão utilizados também outros dados clínicos anotados pela enfermagem também já analisados a cada 12 horas de rotina na unidade como peso, inchaço, quantidade de xixi e perdas de líquidos, dentre outros.

Alguns riscos podem relacionados ao estudo podem ser: a coleta de sangue tem riscos locais mínimos de dor, hematoma e edema local. O uso do soro padrão da unidade pode gerar aumento do sódio, cloro e acidez no sangue. O grupo com menos quantidade de líquido pode ficar desidratado sendo prontamente repostado o líquido e o grupo que recebe a quantidade maior de soro (padrão na unidade) pode ficar com excesso de líquido.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: 1) Avaliar o soro usado na unidade desde 2012 e na maioria das UTI pediátricas. 2) Verificar se a quantidade de soro que estamos usando está correta. 3) Avaliar se a acidez do sangue de alguns pacientes tem relação com o soro. Isso tudo é muito importante para um tratamento melhor das crianças muito doentes que são internados nas UTI pediátricas. No entanto, nem sempre a criança será diretamente beneficiada com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Os pesquisadores responsáveis por este estudo, Dra. Mariana Digiovanni (mestranda e plantonista da UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas - UFPR), Dr. José Eduardo Carreiro (orientador da pesquisa e chefe da UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas - UFPR) e Dra. Adriana Koliski (co-orientadora da pesquisa e médica da UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas - UFPR), poderão ser contatados na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas, 14º andar do prédio central, de segunda a sexta-feira das 07:30 às 16:00h, telefone 3360-1824, para esclarecer eventuais dúvidas que os vocês possam ter e fornecer-lhe as informações que queiram, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HCUFPR pelo telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento


MARIA JOSE MOCELIN
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
 em Seres Humanos do HCUFPR
 Matrícula 7462



científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais que seu familiar faça parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (orientador, co-orientador e mestranda citados anteriormente). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a identidade da criança seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que problemas decorrentes do estudo, como desidratação, excesso de líquido ou aumento do sódio ou acidez, serão tratados prontamente no Hospital de Clínicas - UFPR. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o nome da criança, e sim um código.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo, e concordei em deixar meu _____ participar, registro no HC _____, nome _____. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper a participação da criança a qualquer momento sem justificar minha decisão.

Eu concordo voluntariamente em deixar meu familiar acima a participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do responsável legal)

Curitiba, ____ de _____ de _____

(Nome e Assinatura do responsável legal)

Curitiba, ____ de _____ de _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)

Curitiba, ____ de _____ de _____

MARIA JOSÉ MOCELIN
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do HC/UFPR
Matricula 7462

ANEXO

ANEXO 1 – APROVAÇÃO NO CEP



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE SORO ISOTÔNICO NOS PACIENTES ADMITIDOS NA TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

Pesquisador: MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57523216.5.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.667.188

Apresentação do Projeto:

AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE SORO ISOTÔNICO NOS PACIENTES ADMITIDOS NA TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA. Projeto de tese de mestrado.

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado. O duração do estudo será de 24 meses. A coleta dos dados será realizada do período de setembro de

2016 a setembro de 2017. Haverá um grupo controle com manutenção de fluido isotônico com taxa de manutenção hídrica de 100ml/kcal/dia (rotina

atual da unidade), e outro grupo estudo com fluido isotônico com taxa hídrica de manutenção de 60ml/kcal/dia. O fluido isotônico utilizado será NaCl

0,9%. A inclusão nos grupos será aleatória.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a diferença entre o uso de solução isotônica com taxa de infusão de 100ml/kcal/dia x solução isotônica com taxa de infusão de 60ml/kcal/dia na manutenção hídrica dos pacientes criticamente enfermos admitidos na UTI pediátrica Complexo Hospital de Clínicas – UFPR. Objetivos secundários: observar a presença de acidose metabólica hiperclorêmica com a utilização da solução salina 0,9% como fluido isotônico de manutenção, e correlacionar a acidose metabólica hiperclorêmica com a mortalidade em crianças criticamente enfermas admitidas na Unidade de

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.667.188

Terapia Intensiva Pediátrica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos deste estudo estão relacionados à coleta de sangue e ao estado de hidratação.

Os riscos relacionados ao estado de hidratação dependem do grupo estudado. Pode haver desidratação no grupo de estudo, porém esse risco será minimizado com o controle clínico e laboratorial do paciente, se identificado será prontamente tratado. E o risco do grupo controle, rotina da unidade, pode haver excesso de líquido.

Os benefícios desta pesquisa são: identificar possíveis complicações da solução isotônica preconizada pelos serviços de terapia intensiva pediátrica, para uma maior segurança no tratamento de hidratação de manutenção em crianças criticamente doentes; avaliar se o volume de hidratação utilizado na pediatria proposto por Holliday e Segar, em 1957, é adequado para crianças criticamente enferma, já que o estudo de Holliday e Segar foi realizado em crianças saudáveis. E neste contexto, proporcionar, as crianças criticamente doentes, uma segurança maior quanto à hidratação de manutenção.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de segurança ao atendimento do paciente clinicamente enfermo de grande importância para UTI pediátrica. A inclusão em cada grupo será aleatória.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento,

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.667.188

encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_723740.pdf	01/07/2016 11:24:39		Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_marianadigiovanni.pdf	01/07/2016 11:12:09	MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEPProjetoMestradoMDigiovanni.docx	14/06/2016 21:38:39	MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	11_Qualificacao_dos_pesquisadores.pdf	23/05/2016 11:02:35	MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	10_termo_de_responsabilidade_com_a_pesquisa.pdf	23/05/2016 11:02:15	MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	9_declaracao_de_compromisso_do_pesquisador.pdf	23/05/2016 11:01:56	MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	8_termo_de_compromisso_para_utilizacao_de_dados_de_arquivos.pdf	23/05/2016 11:01:39	MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7_declaracao_de_uso_especifico_de_material.pdf	23/05/2016 11:01:27	MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	6_Declaracao_de_tornar_publico_resultados.pdf	23/05/2016 11:01:13	MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	5_termo_de_confabilidade.pdf	23/05/2016 11:00:58	MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	4_concordancia_dos_servicos.pdf	23/05/2016 11:00:44	MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA	Aceito
Declaração de	3_Declaracao_de_concordancia.pdf	23/05/2016	MARIANA	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.667.188

Pesquisadores	3_Declaracao_de_concordancia.pdf	11:00:23	DIGIOVANNI PECHEBEA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	1_oficio_do_pesquisador.pdf	23/05/2016 10:59:59	MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	14_termo_de_consentimento_livre_e_es clarecido.pdf	23/05/2016 10:59:32	MARIANA DIGIOVANNI PECHEBEA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 08 de Agosto de 2016

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br